

THÈSE

DE

SPANELLY Georges

NÉ A BROUSSE (TURQUIE D'ASIE)

Soutenue le Jeudi 6 Avril 1905, à 4 h.

DU NAPHTOL β CAMPHRÉ

**Sa toxicité, sa posologie
et ses applications thérapeutiques**

PRÉSIDENT : **M. GILBERT**, Professeur

MM. POUCHET, professeur

JUGES	{	DESGREZ	{	Agrégés
		CARNOT		

Paris. — Imprimerie Scientifique et Polyglotte
R. MONTIER, 39-41, rue de Bretagne
1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen. Professeurs		M. DEBOVE MM. POIRIER Ch. RICHET GARIEL GAUTIER BLANCHARD BOUCHARD HUTINEL BRISSAUD LANNELONGUE CORNIL Mathias DUVAL SEGOND POUCHET GILBERT CHANTEMESSE BROUARDEL DEJERINE ROGER HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY GRANCHER JOFFROY GAUCHER RAYMOND LE DENTU TERRIER BERGER RECLUS De LAPERSONNE GUYON BUDIN PINARD POZZI KIRNISSON
Anatomie			
Physiologie			
Physique médicale			
Chimie organique et chimie générale			
Histoire naturelle médicale			
Pathologie et thérapeutique générales			
Pathologie médicale			
Pathologie chirurgicale			
Anatomie pathologique			
Histologie			
Opérations et appareils			
Pharmacologie et Matière médicale			
Thérapeutique			
Hygiène			
Médecine légale			
Histoire de la médecine et de la chirurgie			
Pathologie expérimentale et comparée			
Clinique médicale			
Maladies des enfants			
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale			
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques			
Clinique des maladies du système nerveux			
Clinique chirurgicale			
Clinique ophtalmologique			
Clinique des maladies des voies urinaires			
Clinique d'accouchement			
Clinique gynécologique			
Clinique chirurgicale infantile			

Agrévés en exercice

MM.	DESGREZ	LEGRY	RENON
AUVRAY	DUPRE	LEGUEU	RICHAUD
BALTHAZARD	DUVAL	LEPAGE	RIEFFEL, chef des trav. anat.
BRANCA	FAURE	MACAIGNE	TEISSIER
BESANCON	GOSSET	MAILLARD	THIROLOIX
BRINDEAU	GOUGET	MARION	VAQUEZ
BROCA (André)	GUIART	MAUCLAIRE	WALLICH
CARNOT	JEANSELME	MERY	
CLAUDE	LABBE	MORESTIN	
CUNEO	LANGLOIS	POTOCKI	
DEMELIN	LAUNOIS	PROUST	

Par ddlibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MON PÈRE
DE MA SŒUR ET DE MON FRÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

SPANELLY.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GILBERT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Broussais

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur SCHWARTZ

Professeur agrégé

Chirurgien de l'Hôpital Cochin

Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Docteur GALLIARD

Médecin de l'Hôpital de Lariboisière

Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Docteur MEYGRIER

Professeur agrégé

Accoucheur à l'Hôpital de La Charité

Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Docteur PINARD

Professeur de Clinique Obstétricale

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Docteur FOURNIER

Professeur Honoraire

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

AVANT-PROPOS

Les retentissantes communications faites par M. Guinard à la Société de Chirurgie de Paris en Mai 1904, sur un accident mortel causé dans son service par le naphthol camphré, communication qui a soulevé à ce sujet d'ardentes polémiques dans diverses Sociétés de médecine et de nombreux journaux professionnels, nous a suggéré l'idée de choisir comme sujet de notre thèse cette question toute d'actualité et de faire, en quelque sorte, à cette occasion une monographie du naphthol camphré.

Nous donnerons d'abord un aperçu rapide de l'historique de cette question, des propriétés physiques et chimiques du naphthol camphré; de ses propriétés physiologiques. Nous insisterons plus particulièrement sur la toxicité de ce médicament et sur ses applications thérapeutiques et ses divers modes d'emploi, et nous donnerons aux chapitres qui concernent cette étude le plus de développement possible.

Enfin, nous tirerons de nos observations et de nos réflexions les conclusions qu'elles comportent et nous terminerons notre travail par un index bibliographique qui pourra être utile aux médecins qui s'intéresseront particulièrement à cette étude.

* * *

Arrivé au terme de nos études, nous avons un devoir sacré et bien doux à remplir, celui d'adresser aux Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux qui ont formé notre instruction médicale, nos plus sincères remerciements.

M. le Docteur Schwartz qui a guidé nos premiers pas dans la pathologie chirurgicale, M. le Docteur Galliard qui nous a initié au Diagnostic médical et appris l'Auscultation, M. le Professeur P. Reclus, M. le Professeur Fournier, M. le Professeur Poirier, M. le Professeur Ch. Richet, M. le Professeur

Mathias Duval, M. le Professeur Rieffel, dont nous avons suivi avec intérêt les services ; tous ont droit à notre respectueuse gratitude.

A la clinique Baudelocque, dans l'enseignement fécond de M. le Professeur Pinard, aidé de M. le Docteur Segond et de M. le Docteur Auguste Broca, nous avons puisé des conseils précieux touchant l'Art des accouchements, la Gynécologie et la Pédiâtrie.

M. le Docteur Meygrier a fait preuve à notre égard d'une grande bienveillance. Nous lui devons nos connaissances sur les interventions obstétricales ; nous en garderons toujours le souvenir.

Qu'il nous soit permis de nous acquitter, par la même occasion, ici, des nombreuses dettes de reconnaissance envers nos maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Constantinople.

Nous ne saurions trop remercier notre Professeur de français à Constantinople, M. Bertrand Bareille dont le courage et la ténacité inlassables ont su nous faire aimer ce beau pays de France que dorénavant nous considérons comme notre seconde Patrie.

Notre ami et jeune maître M. le Docteur Marcille, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris a bien voulu nous aider de ses judicieux conseils, nous l'en remercions.

Nous devons à l'obligeance de notre ami le Docteur Desesquelle, qui ne nous a pas ménagé ni son temps, ni ses conseils, pour la rédaction de ce travail. Nous lui en savons gré.

Nous avons de grandes obligations envers ceux qui nous ont aidé au cours de nos études et pendant notre séjour en France. Nous ne les nommons pas, craignant de blesser leur modestie, mais nous leur gardons au fond de notre cœur une reconnaissance éternelle. Au lieu des déboires et des difficultés, qui souvent sont l'apanage des étudiants éloignés de leurs pays, nous avons trouvé partout l'accueil le plus amical et l'hospitalité la plus large.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE — PREPARATION

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

HISTORIQUE. — Le naphthol β camphré fut signalé et introduit en thérapeutique par M. Ed. Desesquelle alors interne en pharmacie à l'Hôpital Lariboisière qui publia son premier article sur cette question dans les *Archives de Pharmacie* (numéro du 5 septembre 1888).

Cet auteur démontra dans un second article qui parut dans le *Mémorial thérapeutique* en décembre 1888, que les propriétés du camphre de donner un liquide avec le phénol ordinaire, propriété qui avait déjà été indiquée en 1873 par Buffalini, médecin italien était une action générale, et s'appliquait à toute une série de phénols. Il reconnut que le point de fusion de tous les phénols associés au camphre est inférieur au point de fusion du plus faible des deux corps mélangés et que les combinaisons moléculaires obtenues dans ces conditions pouvaient être comparées à plusieurs points de vue aux alliages métalliques (*Répertoire de Pharmacie*, 1889), mais nous ne nous étendrons pas davantage sur ces considérations d'ordre physico-chimique sur lesquelles on pourra trouver de plus amples renseignements dans les divers articles publiés par M. Desesquelle et qui sont indiqués dans notre Index bibliographique.

PRÉPARATION. — On sait qu'il existe deux naphthols isomériques et mono-atomiques, désignés sous le nom de naphthol α et de naphthol β . C'est ce dernier qui a servi à la préparation du naphthol camphré employé en thérapeutique.

Pour le préparer, on pulvérise finement du naphtol 6 et du camphre séparément : On les mélange ensuite dans la proportion suivante : une partie de naphtol pour deux parties de camphre. Le mélange se liquéfie progressivement avec abaissement de température à la façon des mélanges réfrigérants.

Pour hâter cette liquéfaction, on peut chauffer doucement le mélange. La liquéfaction étant achevée, on filtre et on conserve le liquide dans des flacons de verre jaune bien bouchés pour éviter l'action de l'air et de la lumière.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Le naphtol camphré est un liquide onctueux au toucher, un peu plus dense que l'eau, incolore quand il est pur, mauvais conducteur de la chaleur et de l'électricité.

Exposé à l'air libre, il se dissocie d'autant plus vite que la température est plus élevée. Le camphre se volatilise et le naphtol cristallise. Il est peu soluble dans l'eau. Il peut se dissoudre dans les liquides suivants ou se mélanger avec eux : Alcools éthylique, méthylique, amylique; éther officinal, éther acétique; acide acétique; *Uygroïne*, chloroforme, acétone, huiles fixes (huiles d'olives, d'amandes douces, de foie de morue, de noix, de cade, d'arachides), huiles volatiles, etc.

Le naphtol camphré dissout l'iode, l'iodoforme, l'aristol, l'iodol, les phénols et certains dérivés de phénols, l'hydrate de chloral, le menthol, le sulfonal, le bleu de méthylène, certains sels d'alcaloïdes (cocaïne, quinine, etc.).

Le fulmicoton immergé dans le naphtol camphré s'y gonfle peu à peu et donne par agitation du mélange une sorte de pâte homogène d'un aspect visqueux comparable au collodion.

La densité du naphtol camphré est environ de 1.024. Le nombre de gouttes de naphtol camphré correspondant à un centimètre cube est environ deux fois supérieur au nombre de gouttes d'eau distillée correspondant au même volume.

D'après M. Desesquelle, qui s'est servi pour ce calcul du compte-gouttes normal (c'est-à-dire d'un tube de verre de

un centimètre cube de capacité terminé par un ajustage à ouverture capillaire, dont le diamètre extérieur doit mesurer trois millimètres), le nombre de gouttes de naphtol β camphré est de 43 par centimètre cube à + 20°.

Par conséquent, tandis qu'un vingtième de division de la seringue de Pravaz correspond à une goutte d'eau distillée à + 15°, ce même volume correspond très approximativement à deux gouttes de naphtol camphré dans les mêmes conditions de température.

Nous croyons bon de faire cette petite remarque qui peut avoir son importance pratique, étant donné la puissance d'action du naphtol camphré.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Nous passerons sous silence ces propriétés qui sont d'ailleurs la résultante de celles des deux corps composants, naphtol β et camphre.

Nous consacrerons seulement un court chapitre à la partie de cette question qui peut nous intéresser plus particulièrement au point de vue physiologique.

CHAPITRE II

CHIMIE BIOLOGIQUE — PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES

CHIMIE BIOLOGIQUE. — Nous empruntons à la thèse du docteur David (*Voir Index bibliographique*) la note que M. Desesquelle a publiée dans ce travail sur cette partie de la question.

« Les recherches poursuivies dans un autre but en collaboration avec M. le docteur P. Villemin, dit cet auteur, nous ont démontré que le naphтол 6 camphré s'émulsionne spontanément dans le sang. Le liquide ainsi formé est laiteux et rappelle assez bien l'aspect du chocolat au lait. Ces expériences de laboratoire faites *in vitro* concordent absolument avec plusieurs faits que j'ai remarqués dans le service de M. le docteur Charles Périer, à l'Hôpital Lariboisière.

« Certaines plaies, pansées au naphтол 6 camphré, laissent écouler après plusieurs jours un liquide offrant le même aspect. Il convient de signaler ces faits à l'attention des chirurgiens qui pourraient prendre ce liquide pour du pus. Cette émulsion du naphтол 6 camphré dans le sérum sanguin est très stable.

« En effet, une émulsion est d'autant plus stable que les tensions superficielles des deux liquides et leurs densités sont plus voisines, que l'un d'eux ou les deux à la fois sont plus visqueux, et donnent plus facilement une mousse persistante. Or, ces conditions de stabilité se trouvent remplies dans le naphтол 6 camphré et le sérum sanguin. Si l'on essaie de filtrer au papier cette émulsion, on ne peut la détruire. Il faut recourir à la fois au filtre Chamberland et à une pression de six atmosphères pour obtenir quelques centimètres cubes

d'un liquide d'une limpidité parfaite. Ce liquide, soumis à l'analyse, ne décèle pas trace de naphtol. On peut donc tirer de ces expériences cette conclusion rationnelle: que chaque globule de naphtol camphré tenu en suspension dans le sérum sanguin, est entouré d'une mince pellicule constituée par une matière de nature albuminoïde, ou par du camphre solidifié (1).

« Quoi qu'il en soit, cette extrême division du naphtol 6 camphré au contact du sang doit faciliter son action antiseptique.

« Que devient ensuite dans l'organisme le naphtol camphré ainsi émulsionné, en présence de la cellule vivante? Cette étude est loin d'être complète.

« Cependant, si nous nous rappelons que le naphtol camphré représente une combinaison moléculaire fort instable, nous pouvons dire *a priori* que ces générations agissent comme si elles étaient isolées.

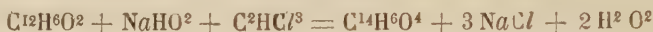
« D'après le *Traité de Chimie biologique* de Würtz, le naphtol employé en frictions contre les psoriasis passe dans les urines à l'état d'acide *naphtylsulfurique*.

« Pour M. Gautrelet, le naphtol passe en nature dans les urines, on le trouve, dit-il, en traitant à 100° par la soude la solution chloroformique du résidu éthéré de l'urine. Avec l'acide sulfurique, on a une coloration verte caractéristique (*Traité d'analyse urologique*, 1889). J'ai essayé plusieurs fois ce mode de recherche qui ne m'a jamais donné de résultat. J'ai indiqué pour la recherche du naphtol dans les urines un procédé simple et rapide que j'ai communiqué à la Société de Biologie dans la séance du 22 février 1890 (Sur un mode de recherche des phénols dans les urines). Ce procédé est fondé sur les colorations qui se produisent dans la réaction

(1) M. Lemaire qui a fait une étude sur le naphtol camphré (Thèse de Bordeaux, 1903) a remarqué également 13 ans après M. Desesquelle, que cette substance s'émulsionnait facilement avec les liquides de l'organisme en particulier avec le sang et le sérum sanguin.

indiquée par Reimer pour convertir les phénols en aldéhydes correspondants.

« Rappelons en quelques mots cette réaction : Si l'on fait agir à chaud du chloroforme sur le phénol ordinaire, par exemple, en présence d'un alcali comme la soude ou la potasse, on obtient, par fixation des éléments de l'oxyde de carbone, l'aldéhyde correspondant d'après l'équation :



« En réalité il se forme plusieurs aldéhydes isomères. Cette conversion des phénols en aldéhydes correspondants, se trouve accompagnée de la production de certaines matières colorantes sur l'origine et la nature desquelles les chimistes ne sont pas d'accord.

« Ainsi avec le phénol		ordinaire on obtient une coloration rose		
— le thymol	—	—	—	violette
— l'hydroquinone	—	—	—	jaune d'or
— la résorcine	—	—	—	rose
— le naptol α	—	—	—	bleu céleste
— le naptol β	—	—	—	bleu verdâtre
— la pyrogallol	—	—	—	violette
— la créosote	—	—	—	violette

« Toutes ces colorations sont plus ou moins fugitives en brunissant à l'air.

« Lustgarten avait mis à profit la coloration donnée dans ces conditions par le naptol pour la recherche des petites quantités de chloroforme (*Monatshefte für Chemie*, 3715, 1882).

« Vitali s'était servi dans le même but de la coloration violette donnée par le thymol (*Revista di Chimia med. e. farm.*).

« Voici la description du procédé dont je me sers à l'inverse des deux chimistes pour rechercher le naptol dans les urines :

« Dans une éprouvette graduée de Mohr, munie d'un robinet de verre, on verse 50 c. c. d'urine, puis 2 c. c. environ de chloroforme. On agite sans secousses en faisant basculer l'éprouvette sur elle-même une vingtaine de fois. Après

repos, on décante le chloroforme que l'on recueille dans un tube à essai. On ajoute une pastille de potasse caustique et on chauffe légèrement. On voit alors la pastille se couvrir de taches colorées caractéristiques.

« Cette réaction est très sensible. Elle m'a permis de reconnaître que dans le plus grand nombre des cas l'élimination du naphtol β camphré appliqué sur les plaies est très lente. Elle démontre surtout que, si le naphtol se trouve dans les urines à l'état de combinaison, il se trouve aussi entraîné dans le torrent circulatoire et éliminé à l'état libre. D'après Wiedemann, Meyer et Schimiedeberg, le camphre s'oxyde dans l'économie et s'assimile les éléments de l'acide glucuronique (1); l'acide campho-glycuronique ainsi formé est éliminé par les reins soit à l'état libre, soit associé à l'urée (2). L'urine présente une déviation à gauche à la lumière polarisée et possède la propriété de réduire la liqueur de Fehling (3).

« M. Lemaire a observé que le naphtol camphré altérait les hématies en les déformant et les détruisait après avoir dissous la matière colorante. Une goutte de sang humain extemporanément recueilli et mis sur une lame de verre avec un peu de naphtol camphré tend à prendre la forme sphérique; un agitateur en verre peut facilement la diviser en un grand nombre de petites gouttelettes parfaitement rondes, et au microscope on voit que les hématies se sont réunies et fortement serrées les unes contre les autres en masse compacte que comprime le naphtol camphré qui les entoure.

« Cette action du naphtol camphré sur les hématies, dit M. Lemaire, la difficulté qu'on éprouve à lui faire franchir les tubes capillaires, la formation possible d'une émulsion incomplète

(1) *Archiv. für experiment Pathologic*, t. vi, p. 230.

(2) *Zeitschrift für physiologische Chemie*, t. iii, p. 42.

(3) *Maly's. Jahresbericht*, t. ix, p. 184.

avec le sang, nous permet d'expliquer par la production d'embolies, les symptômes observés quand on fait avec ce produit des injections intra-veineuses. »

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES. — Dans ces propriétés de naphthol camphré se trouvent réunies les propriétés respectives du naphthol et du camphre.

Propriétés physiologiques du naphthol 6. — Le naphthol déposé sur les muqueuses buccale et pharyngienne produit une sensation désagréable de chaleur et de picotement. Il est parfois mal toléré par l'estomac (Manquat).

Introduit dans le sang à l'état de dissolution il est *toxique* à peu près au même degré que la quinine et l'acide phénique (Bouchard); mais son insolubilité met obstacle à sa toxicité.

Le naphthol 6 a été incriminé d'avoir provoqué de l'hématurie, de l'ischurie, des vomissements, la perte de connaissance, des accès éclamptiques. Il importait donc d'en déterminer la toxicité par un procédé rigoureux. Bouchard a démontré expérimentalement que lorsqu'un animal a reçu plus de 0 gr. 05 de naphthol par kilog, il se produit des *secousses convulsives*. Il faut injecter 0 gr. 08 par kilog pour amener la mort; cette dose est donc l'équivalent toxique du naphthol 6.

Pour obtenir des effets toxiques, il faut que l'animal ingère plus de 1 gr. 10 de naphthol ou plus 0 gr. 40 en solution au 1/100 dans l'alcool, la glycérine et l'eau, ce qui suppose 26 gr. pour un homme de 65 kilos. Si au lieu de pratiquer l'injection dans une veine périphérique on la pratique dans les veines plus importantes il faut employer, pour obtenir les mêmes effets physiologiques, une fois et demie la dose nécessaire dans le premier cas; c'est dire que le foie diminue la toxicité du naphthol 6. Bouchard n'a pas observé l'hémoglobinurie qui se produirait selon Rossbach, aux doses de 1 gr. à 1 gr. 50 chez les lapins et les chiens.

Les phénomènes toxiques provoqués par les doses indi-

quées plus haut sont chez les animaux : l'albuminurie, les secousses musculaires rythmées des pattes, des lèvres et des paupières, la salivation, le coma, la perte des réflexes oculaires, l'arrêt de la respiration, et la mort avec conservation

D'après M. Hayem, aux doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 répétées deux ou trois fois par jour, les naphthols déterminent une excitation stomacale marquée, se traduisent par une augmentation de la chlorurie et presque toujours de la chlorhydrie.

Il en résulte ordinairement une accélération de la digestion. La sécrétion est tantôt augmentée, tantôt diminuée. Quant aux fermentations, elles tendent à disparaître sauf la réaction acétique.

des mouvements du cœur (Bouchard).

Propriétés physiologiques du camphre. — Le camphre est absorbé par la peau et par les muqueuses. Il paraît s'éliminer en partie, en nature par le poulmon et par la peau (Manquat).

Une autre partie s'oxyderait dans l'organisme en donnant deux acides, l'un non azoté, acide camphoglycuronique (Schmiedeberg, Wiedemann et Meyer), l'autre azoté, tous deux s'élimineraient par l'urine.

Une dose de 3 grammes de camphre ingérée par Alexandre (d'Edinbourg) a provoqué immédiatement après : résolution des forces, bâillements, pandiculation, obscurcissement des sens et de l'intelligence, abaissement de la température, diminution dans le nombre et la force des battements du cœur, sentiment de défaillance, anxiété précordiale. Puis ces accidents s'évanouirent bientôt pour faire place à des phénomènes de réaction caractérisés par des symptômes d'une assez vive *stimulation* (d'après Trousseau et Pidoux).

Trousseau a remarqué sous l'influence de 0 gr. 50 une diminution de fréquence du poul (de 13 pulsations); sous celle de 2 grammes il a noté : de la diminution de fréquence du poul, un sentiment léger d'accablement, de l'anaphrodisie;

trois heures après, retour à l'état normal. Par contre, Guy et Ferrier ont observé des accidents graves par la dose de 1 gr. 25.

Ainsi dans ces observations avec des doses élevées, le phénomène le plus marqué de l'action du camphre a été la lassitude et la *prostration intellectuelle*. Le plus souvent, suivant Nothnagel et Rossbach, il se produit au contraire une période d'exaltation psychique avec désir immodéré de mouvement, et des *convulsions* auxquelles succèdent la paralysie de la sensibilité, la paralysie de la vessie et du rectum, et, si la dose est suffisante, le *coma* et la mort. La dose dangereuse paraît être de 2 à 5 grammes. Toutefois Trousseau et Pidoux déclarent (notion que nous n'oserions confirmer, dit Manquat) qu'on peut en une seule fois, prendre 4 grammes sans risquer d'accidents. Ceux-ci se dissipent d'ailleurs très promptement. Les enfants semblent plus susceptibles à l'action du médicament que les adultes.

Dans un cas d'intoxication par une cuillerée à café d'huile camphrée à 25 0/0 (soit 1 gramme de camphre), observé par Tidcombe sur un enfant de deux ans (1897), il y eut des *convulsions* mais qui ne durèrent que quelques secondes et furent suivies de coma et de vomissements; l'enfant guérit. Par contre la dose de deux grammes fut mortelle pour un enfant de 18 mois (Guy et Ferrier).

Chez les animaux à sang chaud le camphre produit une *agitation* extrêmement violente, avec spasmes convulsifs ayant la plus grande ressemblance avec ceux de l'épilepsie; l'animal meurt pendant un accès de convulsions et par le fait de cet accès, sans phénomènes de paralysie de la moelle épinière (d'après Nothnagel et Rossbach).

Dans tous les cas, les effets du camphre sont fugitifs. Il résulte de ces données que le camphre porte souvent son action sur le cerveau et sur la moelle allongée qu'il excite fortement.

La *respiration s'accélère* pendant la phase d'excitation, se

suspend pendant les accès convulsifs, puis devient très superficielle et à peine perceptible pendant le coma.

Chez les animaux à sang froid, le camphre exerce sur le cœur une action excito-motrice avec ralentissement du pouls. Les doses élevées déterminent chez les animaux à sang chaud, un *accroissement de la tension sanguine*.

Les sueurs, l'urine et les sécrétions bronchiques sont augmentées sous l'influence du camphre.

CHAPITRE III

TOXICITE DU NAPHTOL β CAMPHRE

Ce chapitre de la toxicité constituera la partie la plus importante de notre travail en raison de l'intérêt, tout d'actualité, qu'elle présente.

Les cas assez nombreux d'intoxication mortelle occasionnés par le naphtol camphré ont, en effet, soulevé de divers côtés de longues discussions et les avis se sont partagés sur la question de savoir si l'on devait conserver dans l'arsenal thérapeutique ce médicament, très efficace, à la vérité, mais d'un emploi si dangereux.

Nous ferons pour la rédaction de cette partie de la question de larges emprunts au travail très documenté qu'a fait paraître sur ce sujet le Docteur Desesquelle dans les *Archives Générales de Médecine*, janvier 1905, et aux communications qu'il a faites sur le même objet à la Société de Thérapeutique, en 1898 et à la Société de Médecine et de Chirurgie pratique, en novembre 1904. Nous aurons aussi l'occasion de parler à ce propos des articles qu'ont consacré à cette question MM. Cazin et Hallion dans la *Semaine Médicale*, 28 décembre 1904, M. Broca dans la *Presse Médicale*, 7 janvier 1905, M. Rochard, *Bulletin de Thérapeutique*, etc.

« Il importe d'abord, comme le fait judicieusement remarquer M. Desesquelle, de bien définir les symptômes d'intoxication occasionnés par le naphtol camphré afin de discerner ceux qui sont dus à la nature elle-même de cette substance et ceux qui peuvent être considérés comme des actions ré-

flexes produites par les propriétés irritantes de cette substance comme elles le seraient par celles d'autres substances entièrement différentes.

« Il importe aussi pour apprécier à sa juste valeur le degré de toxicité du naphtol 6 camphré, d'observer les règles applicables à toutes les substances toxiques pour établir cette appréciation et de tenir compte de plusieurs facteurs qui ont une influence marquée sur le pouvoir toxique.

« La toxicité du naphtol camphré variera suivant les voies de pénétration dans l'organisme (voies veineuse, artérielle, sous-cutanée, intra-péritonéale, etc.), suivant la nature et l'état pathologique des tissus, etc.

« On doit aussi envisager les accidents locaux et les accidents généraux.

* * *

« SYMPTOMES D'INTOXICATION EXPÉRIMENTALE PAR LE NAPHTOL CAMPHRÉ. — Les premières expériences sur la toxicité du naphtol camphré ont été faites par M. Le Gendre. A la suite de la communication de Rendu à la Société Médicale des Hôpitaux (27 octobre 1893) sur un cas de tuberculose péritonéale guérie par les injections intra-péritonéales de naphtol camphré, M. Le Gendre rappela qu'il avait injecté du naphtol camphré à des animaux sains dans la plèvre et le péritoine, et que la plupart avaient succombé à des *accidents convulsifs*.

« A l'autopsie il ne trouvait pas d'autres lésions locales qu'une *vascularisation interne de la séreuse*. Il existait dans les cas mortels une grande *hyperhémie des centres nerveux et des méninges*. Quand la mort des animaux n'était pas rapide, il y avait *exsudat séro-fibrineux* sur les parties de la séreuse avec lesquelles le naphtol camphré était en contact.

« A la suite des divergences d'opinion qui eurent lieu sur la toxicité du naphtol camphré, en présence de faits cliniques dans lesquels l'action toxique de cette substance

s'était montrée très variable, M. Le Gendre et moi, nous entreprîmes en 1898, dans le laboratoire de M. le Professeur Bouchard, une série d'expériences dans le but de fixer les doses du naphtol camphré qui peuvent être ingérées sans danger d'intoxication par la voie stomacale et employées en injection intra-péritonéale.

« Un chien de 15 kilogrammes reçut en injection intra-péritonéale 3 centimètres cubes de naphtol camphré soit un peu plus de 3 grammes.

« Cette dose provoqua au bout de quelques minutes des *convulsions épileptoïdes avec opisthotonos et tremblement des membres et des vomissements*. Cette période d'excitation dura une dizaine de minutes et fut suivie d'*hypothermie*. Le chien refusa toute nourriture et mourut 35 heures après l'injection.

« A l'autopsie on ne trouva que des *taches hémorrhagiques* sur tous les viscères abdominaux.

« Un autre chien de 15 kilogrammes reçut en injection intra-péritonéale 1 centimètre cube et demi de naphtol camphré.

« Les phénomènes observés furent les mêmes, mais le chien se rétablit. Deux jours après cette expérience, le chien reçut 3 centimètres cubes de naphtol camphré par la même voie ; mort un quart d'heure après. L'autopsie révéla des lésions de même nature que les précédentes, avec un peu d'ascite.

« Dans une quatrième expérience, nous injectâmes, dans le péritoine d'un chien pesant 16 kilogrammes, 1 centimètre cube de naphtol camphré. Cette injection fut suivie de convulsions épileptoïdes légères et de vomissements. Mais le chien survécut et se rétablit complètement. Un chien pesant 5 kilos 460 reçut en injection intra-péritonéale, le 9 novembre, un demi-centimètre cube de naphtol camphré. Le chien n'eut pas de convulsions, mais fut pris seulement de vomissements. Le lendemain il avait repris son appétit habituel, mais il resta *somnolent* pendant quelques jours.

« Le 22 novembre, une nouvelle injection d'un demi-centi-

mètre cube fut pratiquée. Aucune espèce de convulsions ne se manifesta. Nous observâmes quelques tremblements de peu de durée, et de *l'incertitude de la marche*. Il n'y eut pas de vomissements.

« Le 4 décembre, nouvelle injection d'un demi-centimètre cube. Plus de réaction. Un peu d'incertitude de la marche comme précédemment. Le chien pesait alors 6 kil. 520. Il avait donc engraisé d'un kilogramme environ depuis le début des expériences.

« Le 14 décembre, il reçut à nouveau une injection d'un demi-centimètre cube de naphtol β camphré qui ne fut suivie d'aucun phénomène réactionnel. A partir de cette date, le chien ne reçut plus d'injection, et son poids augmenta progressivement jusqu'au 11 février, époque à laquelle il fut sacrifié. Il pesait alors 10 kilogrammes.

« L'autopsie ne nous révéla rien d'anormal aux poumons, au cœur, au foie, aux reins, au péritoine, etc. Nous ne trouvâmes qu'une périsplénite légère.

« M. Lemaire expérimenta également le naphtol β camphré en injections intra-péritonéales. Voici les résultats qu'il obtint:

« EXPÉRIENCE I. — Lapin de 2 kil. 340, 0 c. c. 75 de naphtol β camphré par kilogramme sont lentement injectés dans le péritoine.

« Peu de temps après l'injection le lapin se ramasse sur lui-même; ralentissement de la respiration; tendance au sommeil.

« Température rectale avant l'injection, 39°,6; une heure après 39°,2, deux heures après, 40°. Etat somnolent une partie de la journée.

« A deux reprises, une demi-heure et une heure et demie après l'injection, l'animal a eu pendant quelques secondes de l'abaissement rythmé de la paupière et de l'oreille gauches. Survie. Léger amaigrissement.

« EXPÉRIENCE II. — Lapin de 2 kil. 325. Injection intra-péritonéale de 1 centimètre cube un quart par kilogramme d'animal.

« Une seule attaque de convulsions trois quarts d'heure après l'injection. L'animal a quelques mouvements d'abaissement et de relèvement des paupières; le corps se raidit sur les quatre pattes; secousses antéro-postérieures de la tête renversée en arrière, puis reprise de la position normale et quelques mouvements de déduction des mâchoires. Par moments, irrégularité de la respiration; évacuation des fèces et de l'urine à plusieurs reprises.

« Nous déterminons la mort du lapin dix heures après l'injection intra-péritonéale en lui injectant lentement dans la veine marginale postérieure de l'oreille du naphtol β camphré. Première injection de un dixième de centimètre cube, vingt secondes après première attaque convulsive intense : opisthotonos, grincement des dents, convulsions cloniques et toniques des membres, écoulement nasal, spasme respiratoire; quatre secondes après la première attaque, nouvelles convulsions identiques; puis l'animal revient à lui avec une respiration très ralentie et saccadée. Vingt minutes après la première injection intra-veineuse, nouvelle injection de un dixième de centimètre cube dans la veine marginale de l'autre oreille; aussitôt se produit une crise, et le lapin meurt en rendant du sang par la bouche et par les narines.

« A l'autopsie nous constatons que la première injection avait bien été intra-péritonéale; ascite; vessie à peu près vide d'urine donnant les réactions du naphtol β ; lésions de congestion pulmonaire circonscrites; infarctus assez nombreux avec écoulement de sang à la pression; pas de méthémoglobine dans le sang.

« EXPÉRIENCE III. — Lapin de 2 kil. 330. Injection intra-péritonéale de 1 centimètre cube et demi par kilogramme.

« Premier accès huit minutes après; durée, une demi-minute environ; début par du clignement des paupières et de l'opisthotonos très marqué; contraction des mâchoires; convulsions épileptoïdes dans les membres.

« Trois minutes après le premier accès, nouvelles convulsions des membres plus accentuées et d'une durée plus longue : cloniques et toniques.

« Deux minutes après troisième crise suivie d'une douzaine d'attaques convulsives se succédant à un intervalle de plus en plus rapproché; l'animal s'est couché sur le flanc, la tête raidie en arrière, les pattes de derrière se convulsant violemment par instants: à d'autres moments ce sont les pattes antérieures qui, se croisant les unes sur les autres, sont agitées cloniquement; très léger écoulement nasal muqueux et blanchâtre; respiration irrégulière dyspnéique pendant les accès, accélération cardiaque vers la fin des crises.

« Diminution progressive des mouvements respiratoires et cardiaques. Mort trente-cinq minutes après l'injection.

« A l'autopsie : Sérosité blanchâtre assez abondante dans l'abdomen; différents organes à peu près normaux; vessie vide d'urine; pas de caillots sanguins, ni de méthémoglobine.

« EXPÉRIENCE IV. — Lapin 2 kil. 330. Injections intra-péritonéales de 1 centimètre cube trois quarts par kilogramme.

« Première attaque convulsive trois heures et demie après l'injection; clignement des paupières, opisthotonos; convulsions toniques et cloniques dans les membres; contraction des mâchoires; écoulement par les narines d'un liquide incolore et limpide; pupilles normales. Cette crise convulsive est suivie d'autres attaques, d'abord assez éloignées les unes des autres, puis plus rapprochées; elles sont identiques à la première, non provoquées par le bruit fait brusquement autour de l'animal ou par l'ébranlement des objets voisins, surtout marquées dans la partie antérieure du corps. Accélération de la respiration dans l'intervalle des attaques. Mort douze minutes après l'injection.

Autopsie. — Pupilles non dilatées; émulsion laiteuse intra-abdominale formée par le naphthol β injecté; vessie vide; as-

pect normal des différents organes; mucus dans la trachée; sang noirâtre sans méthémoglobine.

« EXPÉRIENCE V. — Lapin 2 kil. 240, reçoit, par la voie intra-péritonéale 1 centimètre cube et demi de naphtol β camphré par kilogramme d'animal. Pas d'intolérance bien marquée, ni de phénomènes convulsifs; la respiration est par moments un peu irrégulière; évacuation de fèces et d'urine.

« Onze heures après l'injection, la mort est déterminée, comme dans l'expérience II, avec des injections intra-veineuses.

« A l'autopsie, on constate que l'injection a bien été intra-péritonéale; la séreuse est congestionnée; état de gestation peu avancé; mêmes symptômes pulmonaires que dans l'expérience II.

« L'administration du naphtol camphré par la voie stomacale chez le chien ne nous donna aucun phénomène objectif intéressant, à part des vomissements qui suivirent l'ingestion de 10 grammes de naphtol camphré étendu d'huile d'amandes douces.

« En expérimentant le naphtol camphré chez le lapin Baylac et Geuzy ont déterminé par la voie *intra-veineuse* la mort avec des doses minimales de naphtol camphré. Avec un dixième de centimètre cube injecté dans la veine marginale postérieure de l'oreille, Baylac a noté presque aussitôt de l'*accélération de la respiration*, du *tremblement des mâchoires*, des *secousses convulsives* d'abord légères, puis devenant de véritables *crises tétaniques* avec *opisthotonos*, *hyperthermie*, mort en trois minutes; à l'autopsie on trouva de la *congestion* pulmonaire et le cœur vide de sang et de caillots.

« En injectant dans l'*artère rénale et l'aorte* du lapin trois cinquièmes, un quart et un demi-centimètre cube de naphtol camphré, Baylac n'a pas obtenu d'effet mortel. Il se produit simplement de l'*accélération de la respiration*, de la *stupeur* et de la *contracture du train postérieur avec anesthésie*.

« M. Lemaire expérimenta la toxicité du naphthol camphré en *injections sous-cutanées*. Les injections sous-cutanées de naphthol camphré à la dose de 1 centimètre cube et demi par kilogramme d'animal provoquèrent chez un lapin de 2 kil. 140 de la *somnolence* dans la première demi-heure qui suivit l'injection.

« Les injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes de naphthol camphré par kilogramme amenèrent chez un lapin de 1 kil. 940 du *ralentissement de la respiration* et un *léger abaissement de la température*.

« Dans une troisième expérience un lapin de 2 kil. 290 reçut 2 centimètres cubes et demi en injections sous-cutanées. Un quart d'heure après, accélération de la respiration, léger écoulement nasal; puis, cinq minutes après, première attaque convulsive avec opisthotonos marqué; début par l'abaissement et le relèvement successif de la paupière droite, contractions répétées des mâchoires, convulsions cloniques et toniques, surtout dans les pattes postérieures; ces convulsions restent quarante minutes sans se reproduire; mais dans les deux heures qui suivent, l'animal a une quinzaine d'attaques convulsives, quelques-unes bien accentuées.

« Dès la troisième crise, le clignement des paupières existe des deux côtés et souvent les convulsions débutent par les membres antérieurs avant de passer à la partie postérieure du corps. Opisthotonos très marqué. Le lapin tombe peu à peu dans la *somnolence*, qu'il conserve les jours suivants. Hypothermie, survie, amaigrissement. A l'endroit des injections se forment de petites escarres dont la disparition est lente.

« Dans une quatrième expérience, M. Lemaire fait à un lapin de 2 kil. 140 une injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes et demi; dix-sept minutes après, première attaque convulsive; deuxième crise, quatre minutes après; l'animal reste ensuite douze minutes sans nouvelle crise, mais elles reprennent nombreuses et assez intenses avec opisthotonos, contraction des mâchoires, convulsions cloniques et toniques bilatérales.

hypothermie au moment des convulsions; dyspnée s'accroissant avec les dernières convulsions qui sont plus rapprochées que les premières; mort une heure trois quarts après les injections.

« *Autopsie.*—Poumons un peu congestionnés: cœur, foie, rate, paraissent normaux; la vessie contient de l'urine non hématurique donnant les réactions du naphтол.

« Comme on vient de le voir, les accidents sont plus ou moins rapides suivant la voie de pénétration du médicament. Ils sont presque immédiats quand on pratique l'injection intra-veineuse, moins rapides quand les injections sont intra-péritonéales et moins rapides encore quand elles sont hypodermiques, à moins d'atteindre une dose plus forte.

« Dans presque toutes les expériences, ces accidents sont de même nature, et plus ou moins intenses suivant la dose et la voie d'introduction. Le plus souvent, subitement ou peu de temps après l'injection, on observe des *convulsions cloniques et toniques*, unilatérales ou bilatérales, qui souvent se généralisent à toutes les parties du corps, *du tremblement*, et des phénomènes *asphyxiques* avec *arrêt de la respiration*. Quand l'issue n'est pas fatale, et que les convulsions ont cessé, le sujet intoxiqué reste dans le coma, le sommeil, la torpeur ou l'hébétéude.

* * *

« SYMPTOMES D'INTOLÉRANCE. -- On verra dans les observations qui vont suivre, qu'à côté de ces phénomènes d'intoxication aiguë, on a observé chez l'homme des phénomènes d'intoxication légère caractérisés par des vomissements ou des nausées, un malaise général, de la pâleur, des sueurs froides, de la lipothymie et de la tendance à la syncope, de l'hypothermie ou de l'hyperthermie, du purpura.

* * *

PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS D'INTOXICATION DUS AU NAPHTOL 6 CAMPHRÉ. — Le naphтол 6 camphré représente une combinaison moléculaire, dissociable, possédant les propriétés

toxiques de ses composants, propriétés qui se trouvent exaltées par suite même de leur association.

« Baylac a, en effet, démontré que le naphtol camphré est plus toxique que l'alcool camphré, l'huile camphrée, ou l'alcool naphtolé pris isolément.

« Si nous considérons séparément les symptômes d'intoxication par le camphre et les symptômes d'intoxication par le naphtol β nous remarquons d'abord une grande analogie entre les phénomènes de ces deux espèces chimiques si différentes et nous retrouvons dans l'ensemble de ces phénomènes le tableau exact de la symptomatologie toxique du naphtol β camphré.

« Le camphre (camphre officinal ou camphre du Japon) produit de l'hypothermie, de l'accélération du pouls, avec accroissement de la tension sanguine; sensation de chaleur généralisée, de la tendance aux transpirations et, si les doses sont plus élevées, des convulsions épileptoïdes à type classique d'origine cérébrale ou bulbaire, puis des paralysies, le coma et la mort.

« Le naphtol β à dose toxique, provoque de « l'albuminurie, des secousses musculaires rythmées des pattes, des lèrres et des paupières, la salivation, le coma, la perte des réflexes oculaires, l'arrêt de la respiration, et la mort avec conservation des mouvements du cœur » (Bouchard).

« Mais, ainsi que M. Le Gendre et moi, l'avons fait remarquer, comme le naphtol β camphré représente une combinaison moléculaire très dissociable, et, comme d'autre part, la solubilité du camphre est plus élevée que celle du naphtol, il est rationnel d'attribuer au camphre les premiers accidents observés », nous devrions ajouter : « et aussi la prédominance des accidents observés ». Le camphre est, en effet, soluble dans la proportion de un pour huit cent soixante-dix parties d'eau à la température ordinaire et le naphtol β dans la proportion de un pour cinq mille parties d'eau environ.

« Pour expliquer la pathogénie de certains accidents d'intoxication survenus d'une façon subite, il faut aussi tenir grand compte de l'état liquide du médicament. Sans doute, le naphtol β camphré, introduit dans les liquides de l'organisme, peut se dissocier, mais la dissociation n'est pas immédiate et est subordonnée à la quantité de liquide dans lequel il est introduit et au temps. Que, par un mécanisme quelconque, il soit entraîné dans le torrent circulatoire en pénétrant dans une veine, il peut aller impressionner directement les centres nerveux. Cette opinion est corroborée par les expériences qui ont démontré que les accidents sont presque immédiats quand on injecte une veine de la tête (veine marginale de l'oreille chez le lapin), qu'ils ne surviennent que de six minutes à deux heures après pour les injections intra-péritonéales, et qu'ils n'apparaissent qu'au bout de plusieurs heures pour les injections sous-cutanées. Cette opinion rationnelle est également corroborée par les expériences que M. Robert Simon a communiquées à la Société de Thérapeutique (11 janvier 1905) à propos de la cause pathogénique des accidents occasionnés par le naphtol β camphré. Ayant expérimenté sur un chien les injections d'huile créosotée, M. Robert Simon vérifia à l'autopsie de l'animal :

« 1° Qu'une partie de l'huile était encore au lieu d'injection.

« 2° Mais que très loin de ce point, et notamment dans le cœur droit, le sang contenait de fines gouttes d'huile, et qu'il y en avait aussi, à cet état d'extrême division dans les vaisseaux des deux poumons.

« L'expérimentation conclut de ces expériences qu'il doit en être de même pour le naphtol β camphré, composé liquide comparable à la créosote et propose, comme pathogénie des accidents signalés par M. Guinard, l'embolie par effraction secondaire à des lésions soit pathologiques, soit traumatiques des vaisseaux. Pour les injections intra-péritonéales, le naphtol camphré exige un certain temps avant d'être absorbé, mais comme la surface d'absorption est considérable,

cette absorption est beaucoup plus rapide que dans les injections sous-cutanées.

« Ainsi, disait ailleurs M. Désesquelle (Société de Médecine et de Chirurgie pratique, 3 novembre 1904), quelques centigrammes de naphtol camphré injectés dans le péritoine, surface très étendue et douée d'une puissance d'absorption assez considérable, peuvent déterminer des accidents d'intoxication ou d'intolérance rapides. »

Les résultats des expériences qu'ont effectuées à ce sujet MM. Le Gendre et Desesquelle sont en concordance parfaite avec ceux des expériences identiques faites par MM. Cazin et Hallion qui ont cherché à étudier l'action du naphtol camphré sur une surface absorbante sans aucune effraction vasculaire. Ces derniers expérimentateurs ont vu par exemple, chez le chien que l'absorption du naphtol camphré par le péritoine s'est montrée très active et ils ont pu tuer ainsi en moins de 25 minutes un chien de 9 kilogrammes qui avait reçu 100 centimètres cubes de naphtol camphré. Les phénomènes d'intoxication dans leurs expériences se sont toujours montrés absolument identiques avec une intensité variable suivant les doses employées. Il paraît absolument démontré à ces auteurs que si le naphtol camphré introduit directement par effraction dans le torrent circulatoire peut foudroyer un lapin à la dose de 0 c. c. 05 par kilog., il est également capable de produire la mort sans aucune effraction vasculaire par simple mise en contact, avec une surface absorbante tel que le péritoine, à la dose approximative, de 0 c. c. 20 par kilogramme pour le chien, de 0 c. c. 60 par kilogramme pour le lapin, et de 0 c. c. 80 par kilogramme pour le cobaye.

Il s'agit maintenant d'expliquer le mécanisme intime de la mort.

Pour MM. Le Gendre et Desesquelle et d'autres auteurs : « Les phénomènes d'intoxication par le naphtol camphré reconnaissent pour cause une congestion intense des centres nerveux, ainsi que le démontre l'autopsie des animaux ou des

malades qui ont succombé à cette intoxication et la similitude de ces phénomènes avec ceux de l'épilepsie éveille l'idée rationnelle qu'il s'agit, comme dans cette dernière affection, d'une irritation intéressant principalement la substance grise corticale et les méninges.

« Pour expliquer le mécanisme intime de la mort, MM. Cazin et Hallion ont jugé intéressant d'étudier en même temps l'état de la circulation en explorant la pression artérielle à l'aide d'un manomètre inscripteur de François-Frank mis en relation avec l'artère fémoral.

« Au moment où éclate la première crise convulsive, la pression artérielle s'élève. C'est ainsi que, chez un chien qui fut pris de convulsions dix minutes après une injection intrapéritonéale de 10 c. c. de naphtol camphré, la pression artérielle passa de 15 centimètres, niveau initial, au niveau moyen de 20 centimètres de mercure. La pression ne se maintint pas à ce degré et diminua progressivement. A la quinzième minute après l'injection, elle était retombée à 15 centimètres. Elle décrut ensuite peu à peu.

« Dans les courts répités qui séparaient les séries de secousses convulsives la pression artérielle était très régulière. Elle se relevait et devenait irrégulière durant les phases de convulsion. Enfin, si l'on considérait la pression artérielle successivement avant et après une crise convulsive, on voyait qu'elle atteignait dans les intervalles de calme, un niveau de moins en moins élevé. Chez le chien dont il vient d'être question, le manomètre ne marquait plus que 12 centimètres à la dix-septième minute, 7 centimètres à la vingtième minute, 3 centimètres à la vingt-deuxième minute au bout de vingt-trois minutes il tombait à zéro. C'est sans doute *la chute de la pression artérielle* qui, dans l'intoxication par le naphtol camphré, est *la cause directe et immédiate de la mort*.

« Sur les tracés que nous avons obtenus, on voit également que la pression artérielle s'élève considérablement pendant

la crise convulsive, tandis qu'après la crise elle retombe à un niveau inférieur au niveau initial. » (*Loco citato.*)

M. Adrian (*Bulletin de Thérapeutique*, 16 décembre 1904) a fait observer, d'après les remarques qu'il a faites avec M. Trillat, que les naphthols en solution s'oxydent avec une grande facilité à l'air, surtout en présence d'un alcali ou d'un porteur d'oxygène pour donner naissance à de l'oxyde de dinaphtylène et de derniers phénoliques indéterminés et se demande si l'on ne pourrait trouver à l'aide de ces quelques notes une explication des accidents mortels observés dans l'emploi du naphtol camphré et qui seraient peut-être dus à ses produits de décomposition dont la toxicité est d'ailleurs inconnue.

« Ce sont là, au point de vue de la toxicité, a fait remarquer M. Desesquelle, de simples hypothèses qui demandent à être vérifiées.

« D'abord MM. Adrian et Trillat ont-ils observé la formation de ces produits de décomposition dans le naphtol camphré comme ils l'ont observée dans les solutions de naphtol?

« D'autre part, les travaux de MM. Bouchard, Maximéwitch, Le Gendre, les nôtres, ceux plus récents de Lemaire et de Lesage ont fixé le degré de toxicité du naphtol et Lesage a démontré que vis-à-vis du chat il était assez élevé. De plus, M. Le Gendre et moi nous nous sommes toujours servi dans nos expériences du naphtol camphré récemment préparé avec du générateur aussi chimiquement pur que possible.

* * *

« ACCIDENTS LOCAUX DUS AU NAPHTOL β CAMPHRÉ. — On doit envisager, disons-nous plus haut les accidents locaux en regard des accidents généraux.

« Le naphtol ϵ camphré est irritant et provoque quelquefois des érythèmes rubéoliformes comme Couder, David, Nugon, Gaudemard, Bonafos et Lemaire en ont signalé des cas.

« Injecté dans le tissu sous-cutané, il peut produire de l'inflammation et de l'œdème de la région.

« Au contact des plaies, il détermine très rapidement des hémorrhagies en nappe.

* * *

« EQUIVALENTS TOXIQUES DU NAPHTOL ϵ CAMPHRÉ. — Gouzy a conclu de ses expériences que l'équivalent toxique du naphtol ϵ camphré *par la voie intra-veineuse* chez le lapin est de un vingtième de centimètre cube.

« Baylac et Gouzy ont évalué à 2 centimètres cubes l'équivalent toxique du naphtol ϵ camphré injecté au cobaye *par la voie sous-cutanée*.

« D'après Le Gendre, cet équivalent serait de 2 centimètres cubes et demi chez le lapin et le cobaye. Ce chiffre concorde avec celui trouvé par Lemaire.

« Baylac fixe à un centimètre cube, et Gouzy à deux tiers de centimètre cube l'équivalent toxique du naphtol β camphré *en injection intra-péritonéale*.

« M. Le Gendre et moi, nous avons vu succomber des chiens de 15 kilogrammes à des doses de 3 centimètres cubes et de 3 centimètres cubes et demi. »

« D'après nos expériences, l'équivalent toxique *par la voie intra-péritonéale* serait donc de un quart à un cinquième de centimètre cube environ par kilogramme d'animal.

« Baylac n'a pu déterminer la mort de lapins auxquels il injecta dans l'*artère aorte* ou *artère rénale* trois cinquièmes, un quart et un demi centimètre cube de naphtol β camphré.

« Ces expériences font ressortir des différences notables dans le pouvoir toxique du naphtol β camphré suivant les modes de pénétration de cette substance dans l'organisme et des écarts assez sensibles dans les résultats donnés par les expérimentateurs.

« C'est la *voie intra-veineuse* qui exalte le plus le pouvoir toxique du naphtol ϵ camphré et cette supériorité peut s'ex-

pliquer par les accidents d'embolie médicamenteuse qui peuvent se manifester lorsqu'on injecte dans les veines une substance liquide, peu soluble, comme le naphthol β camphré mais aussi, et surtout, parce que la substance toxique arrivant rapidement au cœur est lancée par cet organe dans le courant artériel et va impressionner ainsi le système nerveux central. Il est probable que si le naphthol β camphré était injecté dans l'artère carotide, on observerait des phénomènes toxiques aussi rapides et aussi intenses que par la voie intra-veineuse.

Quoi qu'il en soit de ces explications qui n'ont d'ailleurs qu'une importance relative, un point reste acquis, c'est que la toxicité du naphthol β camphré est très élevée. Si nous voulions établir les règles de sa posologie, nous prendrions comme base le chiffre qui représente l'équivalent toxique le plus élevé, et nous pourrions raisonner de la façon suivante :

Etant donné qu'un vingtième de centimètre cube peut intoxiquer un kilogramme d'animal, on devra administrer une dose de naphthol β camphré bien inférieure à cette dose, quelle que soit la porte d'entrée choisie. Ainsi, si nous prenons comme base de ce premier toxique la dose d'un vingtième de centimètre cube, il faudra 13 grammes de naphthol camphré pour déterminer l'intoxication mortelle d'un adulte pesant 65 kilogrammes, en supposant, bien entendu, que cette dose de 13 grammes soit absorbée dans un temps donné. On devra donc s'arrêter à une dose bien inférieure à ces 13 grammes qui peuvent déterminer une intoxication mortelle et à une dose qui ne puisse même pas déterminer des phénomènes d'intolérance.

Or, il est difficile d'établir cette dose qui peut être très variable suivant les individus et la voie d'introduction du médicament. Quelques gouttes de naphthol camphré introduites dans les veines peuvent, comme nous l'avons constaté expérimentalement et comme des faits cliniques nous le démontreront plus loin, déterminer des accidents très graves,

quel que soit le poids de l'animal ou du malade. Dans l'évaluation de ces équivalents toxiques du naphthol camphré, il faut toujours tenir compte de ce facteur très important : *l'introduction accidentelle du liquide médicamenteux dans une veine*, complication qui exalte singulièrement son pouvoir toxique. /

Nous reviendrons, d'ailleurs, plus tard sur cette partie de la question.

Dans la note que M. Le Gendre et moi, nous avons présentée à la Société de Thérapeutique (8 juin 1898). *Sur la Toxicité du naphthol 6 camphré*, nous disions : D'après ces expériences, la dose injectable dans le péritoine ne devant pas dépasser un demi-centimètre cube pour un animal pesant 6 kilogrammes environ, on ne devra pas injecter plus de 5 centimètres cubes dans le péritoine d'un adulte pesant 60 kilogrammes. Toutefois, il serait sage de ne jamais dépasser la dose d'un demi-centimètre cube et de répéter de préférence cette dose plusieurs jours de suite ou à des intervalles convenablement espacés, etc.

En présence des accidents toxiques récemment signalés, nous serions encore beaucoup plus sévères aujourd'hui dans nos appréciations.

Passons en revue maintenant les observations cliniques d'intoxication. Nous examinerons ensuite si les conseils de prudence recommandés ont toujours été suivis et nous essaierons de dégager de ces faits des règles de posologie plus précises.

OBSERVATIONS

(Cas d'intoxication mortelle)

OBSERVATION I (*Intoxication mortelle* observée par le Docteur Ménard, de Berk, citée par Guinard et Lemaire.) — Garçon, 12 ans; *mal de Pott lombaire* avec volumineux abcès fessier. Déjà, une injection de naphтол β camphré avait été faite chez lui dans un abcès de la fosse iliaque et n'avait *provoqué aucun accident*. L'abcès fessier est de même ponctionné et on y laisse 15 à 20 grammes de naphтол β camphré.

Les accidents débutèrent quarante minutes environ après.

Un de mes internes, dit M. Ménard, arrivé au moment où une attaque épileptiforme, qui durait depuis quelques minutes, semble se calmer, *ne pense pas qu'il y ait aucun danger sérieux*. Mais à peine s'est-il éloigné que les convulsions épileptiformes unilatérales recommencent avec plus de violence et se prolongent jusqu'au moment de la mort, qui arrive deux heures environ après l'opération.

OBSERVATION II (Netter, citée par Guinard). — Ascite considérable chez une enfant de 7 ans. Diagnostic porté de *péritonite tuberculeuse*. Ponction ramène 3.500 grammes de liquide. Une certaine quantité de liquide est laissée dans la cavité péritonéale de façon à diluer le naphтол camphré. Injection de 10 grammes de naphтол β camphré. À 10 heures viennent trois quarts d'heure après; agitation extrême, puis forte crise rappelant de loin l'éclampsie, yeux hagards, fixes, raideur musculaire généralisée, contracture en opisthotonos, soubresaut des tendons, mâchonnement, écume sanguinolente aux lèvres. Asphyxie progressive contre laquelle l'oxy-

gène et la respiration artificielle restent sans effet. Injections d'éther.

Ponction pour évacuer le naphtol β camphré suivie d'un lavage du péritoine.

Au bout de quelques instants la crise cède, la respiration se rétablit, le pouls devient régulier. Des vomissements peu abondants surviennent. Le calme est de courte durée; un quart d'heure après, nouvelle crise suivie de crises plus violentes, à dix minutes d'intervalle, jusqu'à la mort qui survient dans la soirée au milieu des phénomènes asphyxiques intenses.

Autopsie. — Montre erreur de diagnostic. Cirrhose hypertrophique centrolobulaire.

Cœur en systole extrême.

Urines recueillies dans la vessie examinées selon méthode de M. Desesquelle pour rechercher le naphtol. La recherche du camphre à l'état d'acide camphoglycuronique est restée négative.

M. Netter concluait à une intoxication survenue chez une malade atteinte d'insuffisance hépatique.

OBSERVATION III (Estor, *In thèse de Robbaz*, Montpellier, décembre 1901, citée par M. Guinard.) — *Coxalgie avec abcès antéro-externe*. Enfant de 12 ans. Ponction suivie d'une injection de 20 centimètres cubes de naphtol camphré. Le liquide pénétrant difficilement dans la poche, on est obligé de peser fortement sur le piston. Il est probable que dans cette manœuvre, la poche a dû se rompre. Le liquide s'est, de ce fait, trouvé au contact de tissus sains, d'où absorption plus rapide.

Deux minutes après l'injection, l'enfant commence à grimacer. Il présente des convulsions toniques, puis cloniques, qui ne cessent qu'à la mort. Celle-ci survient au *bout de cinq à dix minutes*.

OBSERVATION IV (Citée par Guinard, rédigée de mémoire par l'interne de M. Guinard, M. Calvé). — M. Calvé a observé

ce fait lorsqu'il était interne provisoire dans le service des chroniques (Chirurgie), à Lariboisière, en 1902.

Abcès froid de la région lombaire. Ostéite probable d'une lame vertébrale.

Ponction pratiquée par M. X..., externe du service, n'ayant ramené que quelques gouttes de pus épais et grumeleux, M. X... se décide à injecter du naphtol β camphré, bien que la poche ne soit pas vidée.

La quantité injectée est de 5 centimètres cubes. Immédiatement après, le malade est pris de crises épileptiformes subintrantes, avec perte complète de connaissance et asphyxie intense. La mort survient en quelques heures.

OBSERVATION V (Communiquée à M. Guinard par le Docteur Aguinet, de Saint-Cloud). — Accident survenu l'année où il était interne dans le service de M. Peyrot à Lariboisière en 1902. *Mal de Pott avec abcès de la fosse iliaque.* Jeune femme de 24 ans. Ponction suivie d'une injection de 10 centimètres cubes de naphtol β camphré environ. Une grande partie du liquide ne put être retirée par l'aspiration, mais il ne restait certainement pas 10 centimètres cubes. L'injection fut faite vers onze heures du matin. A midi, l'interne du service, M. Aguinet, qui l'avait pratiquée, fut rappelé en toute hâte.

La malade avait eu une crise épileptiforme, à la suite de laquelle elle était restée sans connaissance. Elle fut ranimée par des injections d'éther et de caféine. Une demi-heure après, même crise. L'interne du service ouvre alors largement la poche de l'abcès juste au-dessus de l'arcade crurale. Lavage à l'eau oxygénée. Malgré cela, les crises se répétèrent et la malade mourut vers cinq heures du soir. L'observation exacte de ce cas malheureux n'a pu être retrouvée.

Elle contenait la description des crises épileptiformes. Ce résumé succinct la reproduit exactement dans ses grandes lignes.

OBSERVATION VI (Communiquée par M. Guinard à la Société de Chirurgie de Paris, séance du 11 mai 1904). — M. S..., 28 ans, sujet espagnol, professeur de musique.

Abcès ganglionnaire de la région sus-claviculaire droite. Volume d'un gros œuf de pigeon. Bon état général. Sommet droit suspect. Sujet très nerveux; d'après des renseignements recueillis après sa mort, n'aurait jamais eu de crises épileptiformes.

Ponction. — Avec le plus gros trocart de l'appareil Potain. Le pus est épais, grumelleux, mais s'écoule très facilement. Sa coloration est jaunâtre nullement hématique. Les dernières gouttes qui s'écoulent ne sont pas striées de sang. Quantité : 125 grammes. Par le trocart, on injecte 25 centimètres cubes de naphitol camphré. La solution dont on se sert vient d'être employée quelques minutes auparavant en injection chez un autre malade dans une tumeur blanche du poignet, sans déterminer aucun accident consécutif.

Moins de cinq minutes après l'injection, le malade est pris subitement de crises épileptiformes subintrantes. Il en a *neuf* de suite en quelques minutes. Ce sont des convulsions de tout le corps, débutant par le membre inférieur gauche et se généralisant ensuite à tous les muscles, y compris ceux de la face. Le cri du début, la morsure de la langue, l'écume sanguinolente aux commissures labiales complètent la ressemblance de ces crises avec celles d'une épilepsie essentielle. Toutefois, la face est violacée, et les sphincters ne sont pas paralysés.

La succession des crises amène M. Guinard à songer à une intoxication. Il ouvre largement la poche, vide son contenu et la lave minutieusement. Les crises continuent, la peau se marbre et la respiration très superficielle diminue progressivement; l'asphyxie augmente. Le cœur bat irrégulièrement pendant trois quarts d'heure environ, et ses battements sont perçus alors même que la respiration est com-

plètement suspendue. La mort survient au bout de trois quarts d'heure, malgré des piqûres d'éther, de caféine, des manœuvres de respiration artificielle avec tractions rythmées de la langue et inhalations d'oxygène.

Autopsie. — Pratiquée quarante-huit heures après. A l'ouverture de la boîte crânienne et de la cavité abdominale, une odeur très manifeste de camphre se dégage.

Encéphale. — 1.450 gr., congestionné. Une grande quantité de sang s'écoule au moment où on le sectionne, en répandant une odeur de camphre. Aucune adhérence des méninges, pas de granulations tuberculeuses.

Foie. — Congestionné 1.200 grammes. Pas de lésions nettes.

Rate. — 180 grammes. Congestionnée.

Reins. — Congestion intense. Pas de lésions chroniques. Capsule facilement décorticable.

Cœur. — 280 grammes. En systole. Normal.

Poumons. — Congestion intense avec œdème; à la coupe, odeur très nette de camphre.

Lésions tuberculeuses anciennes surtout manifestes au sommet droit.

Le sang recueilli dans les sinus encéphaliques et dans les veines fémorales a été donné à M. Portes, pharmacien en chef de l'hôpital Saint-Louis; il a été impossible d'y déceler le camphre ou le naphthol.

L'examen histologique du foie et des reins pratiqué par mon interne M. François Lainville, a donné les résultats suivants :

Foie. — Un certain nombre de cellules présentent de la dégénérescence graisseuse. Hyperhémie marquée. Aucune lésion ancienne de cirrhose.

Reins. — Aucune lésion ancienne. Congestion. Un certain

nombre de cellules des *tubuli contorti* ont un aspect trouble, ont mal pris la coloration, et plusieurs n'ont plus de noyau. (Lésions possibles d'intoxication suraiguë).

A propos de ces cas d'intoxication mortelle, faisons remarquer de suite que les doses de naphthol camphré injectées ont été de :

15 à 20 grammes dans la première observation.

5 centimètres cubes dans la deuxième observation.

20 centimètres cubes dans la troisième observation.

5 centimètres cubes dans la quatrième observation.

10 centimètres cubes dans la cinquième observation.

25 centimètres cubes dans la sixième observation.

OBSERVATIONS

(Suivies d'accidents non mortels. Résumées.)

OBSERVATION I (Gérard-Marchand, Société de Chirurgie, juillet 1893). — Jeune femme n'ayant jamais eu d'attaques d'épilepsie ni d'accidents nerveux d'aucune sorte, atteinte d'une tumeur ganglionnaire de la base du cou. Injection d'un demi-centimètre cube de naphtol camphré : consécutivement pendant sept heures surviennent des attaques épileptiformes. La malade avait une notable quantité d'albumine dans ses urines.

OBSERVATION II (Calot, Société de Chirurgie 1893, rapport de M. Nélaton). — *Coralgie avec abcès ossifluent* de la région inguinale chez un jeune homme de 21 ans qui avait déjà reçu trois fois 10 à 15 grammes de naphtol camphré dans la cavité de cet abcès sans en ressentir le moindre inconvénient.

Injection de 40 à 45 grammes. Une heure après, perte de connaissance subite, pâleur cadavérique du visage, sueurs profuses, pouls imperceptible, à 130. Puis crises épileptiformes subintrantes, suivies d'un coma profond, et d'un demi-coma qui dura pendant dix heures avant le complet rétablissement.

OBSERVATION III (Ménard, de Berck. Soc. de Chir. de Paris, 1893, rapport de M. Kirmisson). — Enfant de 8 ans. *Coralgie avec abcès fémoral volumineux*. Ponction, évacuation de 250 grammes de pus environ, lavage de la poche à l'eau boriquée, injection de 50 grammes de naphtol camphré. Dix-huit heures après, perte de connaissance, attaque épileptiforme

qui dure trois quarts d'heure, suivie d'une nouvelle crise plus violente deux heures après; ouverture de la poche. Les accidents cessent, sans laisser aucune trace si ce n'est une courbature passagère.

OBSERVATION IV (Ménard, Congrès de Chirurgie, 1901). — *Adénite du cou* chez une jeune fille de 8 ans. Injection de 1 centimètre cube de naphтол camphré. Perte de connaissance de trois à quatre heures, attaques épileptiformes graves avec imminence d'asphyxie.

OBSERVATION V (Grosjean, de Berck, citée par M. Guinard). — *Adénite tuberculeuse du cou* chez un enfant. Injection interstitielle de un quart de centimètre cube. Accidents immédiats très graves. Perte de connaissance. Crises épileptiformes.

Phénomènes asphyxiques intenses, durée quelques minutes.

OBSERVATION VI (Faite par nous dans le service de M. Périer, à l'hôpital Lariboisière et communiquée à la Société de Thérapeutique de Paris le 8 juin 1898). Jeune homme de 18 ans, *tuberculeux*, atteint de *pleurésie purulente*. Injection de naphтол β camphré dans la plèvre. Quelques heures après, chaleur intense dans toute la partie supérieure du corps et refroidissement des membres inférieurs, lipothymies. Le lendemain disparition complète de tous les accidents.

OBSERVATION VII (Monod, Société de Chirurgie de Paris, juillet 1893). — Jeune fille de 18 ans *adénite tuberculeuse*. Injection interstitielle de 1 gramme de naphтол camphré. Pâleur de la face, défaillance, saveur prononcée de camphre. Mêmes symptômes après une deuxième injection.

OBSERVATION VIII (Piéchaud, de Bordeaux. *In Thèse Colineaux*, citée par M. Guinard). — *Péritonite tuberculeuse* avec

fistule. Enfant de 9 ans. Injection de 4 centimètres cubes de naphtol camphré dans le trajet fistuleux. Deux heures après, crises épileptoïdes avec perte de connaissance complète. Phénomènes asphyxiques. Période d'apnée. Durée une heure un quart. Piqûres d'éther, de caféine, lavements au chloral, inhalations d'oxygène. Ce n'est qu'au bout de deux heures que l'enfant reprend connaissance. Vomissements exhalant fortement l'odeur de naphtol camphré. Urines examinées contiennent du naphtol et du camphre, albumine, cylindres rénaux (cette observation est sans doute la même que celle qui est citée par Lemaire dans sa thèse, observ. XVI).

OBSERVATION IX (Piéchaud, *In Thèse Colineau*, citée par M. Guinard). — Enfant 14 ans. *Ganglions suppurés du cou*. Avait déjà subi plusieurs injections de naphtol camphré (3 centimètres cubes à chaque séance) sans accidents. L'injection qui a provoqué des signes d'intoxication n'était que de 1 centimètre cube de naphtol camphré; huit à dix minutes après, crise convulsive généralisée à début brusque. On songe à l'épilepsie essentielle. Huit jours après, nouvelle injection suivie des mêmes accidents. On pense alors à une intoxication, hypothèse vérifiée par l'odeur caractéristique des vomissements. (Cette observation paraît identique à l'observation citée par Lemaire dans sa thèse.)

OBSERVATION X (Forgue, de Montpellier, *In Thèse de Roblaz*, citée par M. Guinard). — *Tumeur blanche du genou*. Enfant 8 ans. Injection d'un demi-centimètre cube de naphtol camphré (seringue de Pravaz). Immédiatement après, pâleur de la face, refroidissement du corps, pouls filiforme, respiration pénible; pas de convulsions. Après quelques minutes de respiration artificielle et de tractions rythmées de la langue, les accidents cessent définitivement.

OBSERVATION XI (Rispal, Soc. méd. de Toulouse, 1898, *In Thèse Gouzy*, Toulouse, 1899). — *Péritonite bacillaire* supposée chez une femme de 44 ans. La ponction de l'ascite donne

issue à 13 litres de liquide; injection intrapéritonéale de 10 centimètres cubes de naphtol camphré; aucun accident immédiat ne se produit. Une heure après, attaque épileptiforme, avec écume aux lèvres et morsure de la langue, délire, 13 attaques successives avec quelques vomissements. La malade mourut un mois après. A l'autopsie, carcinose péritonéale et stomacale.

OBSERVATION XII (Recueillie par M. Gardner dans le service de M. Albarran, hôpital Hérold, en 1901, citée par M. Guinard). — *Adénite tuberculeuse du cou*. S. M..., 15 ans, soignée pour une adénite tuberculeuse de toute la chaîne carotidienne droite, formant une volumineuse masse. Deux injections interstitielles, à deux jours d'intervalle, de 1 centimètre cube chacune de naphtol camphré ne déterminent aucun accident. La troisième injection fut faite dans les mêmes conditions. L'aiguille fut enfoncée en pleine masse ganglionnaire, et ce n'est que quelques secondes après, aucune goutte de sang ne s'étant écoulée par l'embout de l'aiguille, que la seringue fut adaptée à celle-ci et que l'injection fut faite. La quantité injectée était de 1 centimètre cube de naphtol camphré. Les accidents surviennent immédiatement après: pâleur de la face, hébétude, puis très rapidement, accès épileptiformes subintrants, pendant une demi-heure environ. Phase comateuse consécutive d'une durée de temps égale, soit une demi-heure.

L'après-midi, la malade reste assoupie, hébétée. Pouls faible et assez rapide. Râles fins de congestion pulmonaire généralisée. Dyspnée assez violente. Guérison au bout de vingt-quatre heures. Aucun antécédent épileptique.

OBSERVATION XIII (Gardner, citée par M. Guinard). — *Adénite tuberculeuse sous-angulo-maxillaire*. P. B..., 18 mois, fille soignée à la consultation d'Hérold. Grosse masse ganglionnaire située au-dessous de l'angle de la mâchoire et prête à s'abcéder.

Ponction suivie d'une injection de *moins de 1 centimètre cube* de naphtol camphré. Quelques instants après, l'enfant est prise d'une crise épileptiforme violente, suivie d'une syncope respiratoire et cardiaque, donnant l'impression de la mort imminente. La respiration artificielle ramène les mouvements respiratoires, mais doit être continuée longtemps, car dès qu'elle est interrompue, les mouvements respiratoires s'espacent et les battements du cœur se ralentissent. Piqûres de caféine, potion stimulante. Dans l'après-midi, état satisfaisant. L'auscultation décèle un petit foyer de râles fins à la partie antérieure du lobe moyen droit, Guérison.

OBSERVATION XIV (*In Thèse Lévy, citée par Lemaire*). — Enfant de 13 ans, *coxalgie et mal de Pott*. Injection de 15 grammes de naphtol camphré dans un abcès fessier. Un quart d'heure après, crises épileptiformes intenses et subintrantes, perte de connaissance, refroidissement, cyanose, vomissements, pouls filiforme très rapide. Coma persistant huit heures; ouverture de l'abcès, lavage de la poche, inhalations d'oxygène, etc. L'albuminurie, qui existait déjà avant, se trouva considérablement augmentée dans la quinzaine qui suivit l'accident, et l'enfant resta longtemps pâle et affaibli.

OBSERVATION XV (*In Thèse Lévy, citée par Lemaire*). — Enfant, 4 ans et demi. *Tumeur blanche du genou* avec fistulé allant dans l'articulation. Injection de 2 à 3 grammes de naphtol β camphré dans la fistule. Quelques secondes après, toux convulsive, puis légères convulsions toniques et cloniques des yeux et des muscles de la face; lavage de l'articulation à grande eau. Les convulsions de la face continuèrent pendant une heure et l'enfant resta dans la torpeur pendant six heures.

OBSERVATION XVI (Due à M. Courtin, chirurgien de l'hôpital des Enfants, citée par Lemaire). — X..., 9 ans, atteint de

mal vertébral lombaire avec *abcès par congestion* venant saillir à la partie supérieure et interne de la cuisse droite. Après avoir vidé la poche par ponction et l'avoir lavée à l'eau boriquée, M. le Docteur Courtin pratique une injection avec la solution suivante :

Naphtol β camphré 3 parties.

Alcool à 90° 3 —

Cette opération eut lieu dans la matinée, vers 9 heures. L'après-midi, vers 5 heures, des phénomènes graves d'empoisonnement se montrèrent : anxiété respiratoire, tendance à la syncope, refroidissement, pâleur générale, pouls faible, mou, peu accéléré, irrégulier.

Au moyen des injections sous-cutanées de caféine, de frictions alcoolisées et de soins qui durèrent longtemps, l'enfant put enfin revenir à la santé.

OBSERVATION XVII (Prise dans le service de M. le Professeur Lannelongue, à Bordeaux et citée par M. Lemaire. Résumé). — D..., 24 ans. *Epanchement pleurétique abondant*. A la suite de la troisième ponction qui donne un litre de liquide, on injecte 100 grammes environ de naphtol camphré dans la plèvre. Deux heures et demi après, vomissements alimentaires; vingt minutes plus tard, première attaque convulsive, perte de connaissance, face vultueuse, trismus, yeux convulsés, opisthotonos, convulsions épileptoïdes de la face, des membres inférieurs et supérieurs, etc., pas de morsure de la langue. Puis torpeur. Attaques successives semblables à la première. Odeur très forte de camphre exhalée par le malade. Evacuation d'un litre de liquide de la plèvre et lavage. Crises convulsives nouvelles, mais plus faibles. Coma durant encore douze heures, puis état somnolent. Le surlendemain de l'injection, le malade exhale toujours une odeur de camphre autour de lui, mais il a encore de l'aphasie jusqu'au soir. Réactions positives du naphtol dans les urines ce jour-là et pendant cinq jours encore.

OBSERVATION XVIII (Personnelle et inédite). — Femme 40 ans. *Fistule complète sous-tégumentaire à l'anus*. Injection de 4 centimètres cubes de naphtol camphré. Le liquide ressort par l'anus. Une heure après, étourdissements, vertiges, nausées, lipothymie; ces symptômes se renouvellent trois ou quatre fois dans la journée et persistent un ou deux jours avec une fréquence et une intensité de plus en plus faibles. Nouvelle injection. Réapparition des mêmes symptômes. Cessation du traitement. Guérison complète de la fistule en quelques jours et disparition de tous les symptômes d'intoxication.

Faisons remarquer, avant d'aller plus loin, comme nous l'avons fait plus haut à propos des cas d'intoxication mortelle, que les doses de naphtol camphré employées ont oscillé entre un quart de centimètre cube (soit X gouttes et non pas V gouttes, comme je l'ai démontré. *In Thèse de David* et 100 grammes soit 100 centimètres cubes environ.

* * *

CONCLUSIONS A PROPOS DE LA TOXICITÉ. — Que faut-il conclure de ces expériences de laboratoire et de ces faits cliniques ?

D'abord, les symptômes d'intoxication observés appartiennent bien en propre à l'agent médicamenteux lui-même. Comme le fait, en effet, judicieusement remarquer M. Guinard, ils sont toujours de même ordre; leur intensité varie suivant la dose et la voie de pénétration.

Dans les cas d'intoxication violente, ce sont des convulsions épileptiformes avec perte de connaissance, de contractions fibrillaires des muscles auxquelles succèdent de la raideur et de la contraction généralisée : enfin, des phénomènes asphyxiques avec arrêt de la respiration, tandis que les pulsations cardiaques persistent. Dans les cas d'intoxication de faible intensité, des nausées, des vomissements, des vertiges, des étourdissements, des lipothymies, des syncopes.

La toxicité est variable suivant la voie de pénétration. Il en est de même pour la date de l'apparition des accidents.

Ces accidents doivent être attribués à une action convulsivante des centres nerveux, comme nous l'avons expliqué plus haut. Nous n'y reviendrons pas.

Mais ce qui paraît paradoxal de prime abord, c'est que des doses assez considérables de naphtol camphré n'aient jamais provoqué d'accidents dans un grand nombre de cas alors que des doses identiques ou même inférieures employées dans des cas semblables aient été suivies d'intoxications graves, et quelquefois mortelles. Ainsi j'ai vu pratiquer de nombreuses injections interstitielles de naphtol camphré dans des ganglions tuberculeux à la dose de VIII gouttes (soit 0 gr. 20 de substance), j'en ai pratiqué moi-même un nombre assez respectable dans les mêmes conditions sans avoir jamais observé le moindre accident, alors qu'une dose d'un quart de centimètre cube, soit 0 gr. 25 de substance, pratiquée dans un ganglion tuberculeux du cou chez un enfant a déterminé immédiatement des phénomènes d'intoxication essentielle et non des phénomènes nerveux réflexes dus à l'action irritante du médicament comme on pourrait le supposer dans l'observation X (Observ. de Forge). Evidemment, dans ce cas particulier, il s'agit d'un enfant dont le système nerveux est plus impressionnable, mais dans mes observations, je pourrai citer des cas semblables où l'injection de la même dose de substance n'a pas été suivie d'accident. Comment expliquer ces différences d'action ? Si l'on veut bien se reporter à ce que nous avons dit à propos de la pathogénie des accidents d'intoxication, il est rationnel d'admettre que dans ces cas d'intoxication immédiate, il y a eu pénétration du médicament dans une veine à l'état de gouttelettes qui ont été entraînées dans le torrent circulatoire et sont allées impressionner les centres nerveux. C'est également l'opinion exprimée par M. Quénu au cours de la discussion qui a suivi la communication de M. Guinard

à la Société de Chirurgie de Paris dans la séance du 18 mai de cette année : « Je constatai, dit M. Quénu, que les signes d'intoxication survenaient surtout dans les cas où l'évacuation du pus s'était à la fin accompagnée de l'écoulement du sang, comme cela arrive si souvent pour les abcès froids. J'en conclus qu'en pareil cas la rupture des vaisseaux à la surface de la poche était la cause principale de l'absorption rapide du toxique ».

Telle est l'explication rationnelle qui peut être donnée des différences d'action observées pour les petites doses de naphtol camphré employées dans des conditions identiques.

En ce qui concerne les différences d'action toxique des fortes doses de substance injectées dans des cavités, elles ne peuvent être attribuées qu'à la perméabilité plus ou moins grande des parois de ces cavités. Ainsi, une surface cruentée sera douée d'un pouvoir absorbant plus considérable qu'une poche kystique. Mais, comme sous certaines influences des vaisseaux sanguins peuvent se rompre dans une paroi peu perméable et augmenter ainsi considérablement les chances d'absorption, il faudra toujours envisager la possibilité de pareils accidents qu'il est impossible de prévoir.

CHAPITRE IV.

TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

PAR LE NAPHTOL CAMPHRE

Nous résumerons dans ce chapitre le traitement conseillé par M. Lemaire dans sa thèse pour combattre les symptômes d'intolérance et les symptômes d'intoxication par le naphtol camphré.

En présence d'un malade chez qui le naphtol β camphré a déterminé un érythème inflammatoire ou du purpura, l'indication qui se pose est la suppression du traitement; des lavages locaux enlèveront le médicament et par le repos ces accidents céderont généralement.

L'inflammation sera combattue par des compresses humides, et, s'il y a formation d'une collection liquide, le pansement sera précédé d'une évacuation du liquide, suivie d'un lavage soigné.

Si l'empoisonnement se manifeste par des accidents généraux avec tendance à la lipothymie et à la syncope on cherchera à ranimer ou soutenir le cœur; dans ce but on emploiera l'infusion de café, injections sous-cutanées de caféine, d'éther et de sérum artificiel à doses faibles renouvelées plusieurs fois s'il y a lieu. Le malade sera couché, la tête basse dans un endroit bien aéré; on stimulera sa circulation par des aspersion d'eau froide sur la figure, par des frictions excitantes, par des flagellations, de la sinapisation ou de la faradisation; on s'opposera autant qu'il est possible au refroidissement du malade, et lorsque par ces moyens il aura repris connaissance, pour éviter une nou-

velle crise on le maintiendra couché en lui faisant absorber des boissons alcooliques et aromatiques.

Si l'empoisonnement se présente dans sa forme grave avec convulsions et menaces d'asphyxie, on évacuera rapidement le naphthol camphré par pression et lavage de la cavité où on l'a injecté. On surveillera le malade pour que pendant ses convulsions il ne se blesse pas, et s'il y a lieu on maintiendra la langue à l'intérieur des arcades dentaires avec le drap du lit, une compresse ou un mouchoir repliés plusieurs fois dans le sens de la longueur. Pour bien emprisonner la langue dans le fer à cheval formé par le maxillaire inférieur on dirigera les deux chefs du linge en bas et en arrière.

Les mouvements de la cage thoracique ne doivent pas être gênés par des objets plus ou moins lourds ou par une mauvaise position.

Il faut empêcher la production et l'accumulation des mucosités dans l'arrière-gorge. Si l'asphyxie est imminente, on pratiquera la respiration artificielle et des inhalations d'oxygène; on emploiera tous les moyens pour exciter la respiration, flagellations, frictions sèches ou humides (alcool, vinaigre, éther, etc.), lotions chaudes et froides, irritation de la pituitaire chatouillement de l'arrière-gorge et de la gorge, sinapismes, etc. Les tractions rythmées de la langue sont empêchées par le trismus. Pendant que les inhalations d'oxygène sont pratiquées, les compressions manuelles alternatives faites d'une façon rythmique sur le thorax inférieur sont préférables.

On pourra encore se servir du procédé de Schüller: le malade étant couché sur le dos, on saisit avec les mains le bord inférieur des arcs costaux à droite et à gauche et on attire par ce moyen toute la cage thoracique vers la tête, puis on la ramène vers les pieds de manière à produire 16 à 25 respirations par minute, 16 pour les adultes, 20 à 25 pour les enfants.

Si les convulsions sont fréquentes, prolongées et assombrissant le pronostic il faut les faire cesser, dit M. Lemaire, par l'emploi de l'hydrate de chloral. Presque immédiatement les phénomènes toxiques, qui étaient très graves rétro-cèdent.

M. Lemaire dans ses expériences sur le lapin a observé que l'hydrate de chloral n'empêchait pas la mort de se produire, mais il la retardait et arrêtaient momentanément, même à faibles doses, les attaques convulsives.

CHAPITRE V

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

DU NAPHTOL CAMPHRE

On a surtout utilisé en thérapeutique les propriétés antiseptiques et sclérogènes du naphtol camphré et plus rarement son action anesthésiante due au camphre.

1° PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES. — Les propriétés anti-microbiennes du camphre sont trop connues pour qu'il soit besoin de les passer en revue.

Nous avons parlé plus haut de celles qui concernent le naphtol. Nous n'y reviendrons pas.

Le naphtol camphré représente une association de deux substances, qui doivent par une action réciproque exalter la puissance antiseptique de chacune d'elles suivant une loi formulée par M. Bouchard. De plus, l'état liquide de cette combinaison moléculaire jointe à sa faible solubilité lui permet d'exercer une action continue au contact des tissus sur lesquels elle est appliquée et de permettre de réaliser des pansements rares ce qui, dans certains cas, constitue un avantage des plus appréciables. Mais si l'on veut bien se rappeler que le naphtol camphré est une substance dont le degré de toxicité est assez élevé; on ne devra l'employer qu'à des doses minimales, et dans ces conditions on peut se demander si ces doses, infimes peuvent dans leurs applications exercer une action thérapeutique efficace.

Ainsi quand nous traiterons plus loin de la posologie de ce médicament nous verrons que M. Désesquelle recommande

de ne pas dépasser la dose journalière d'un cinquième de centimètre cube chez un adulte et d'un dixième de centimètre cube chez un enfant, quand on l'emploie en injections intra-ganglionnaires.

M. Moty n'emploie même que des doses infimes, une ou deux gouttes dans les ganglions.

Ces doses peuvent paraître insignifiantes même que M. Guinard croit qu'il serait, sans doute, aussi efficace de ne rien injecter du tout. Mais si nous nous basons sur les expériences de M. le Professeur Bouchard et sur celles de M. Guéguen, professeur agrégé à l'Ecole de Pharmacie, nous verrons que ces doses, équivalents antiseptiques du naphtol β vis-à-vis de certains microbes, sont assez élevées.

Ainsi un cinquième de centimètre cube soit huit gouttes de naphtol camphré représentent 0 gr. 06 de naphtol β qui peuvent stériliser 440 gr. d'un milieu de culture contenant du bacille thyphique, de bactériidie charbonneuse, ou du pneumocoque de Friedlander (Bouchard). La solubilité du naphtol camphré étant de 1 pour 5.000 environ, 440 gr. d'eau contiennent en solution 0 gr. 088 de naphtol et 220 gr. d'eau contiennent 0 gr. 044, dose plus que suffisante pour stériliser ces quantités de liquide.

Dans les expériences comparatives qu'il a faites pour établir le pouvoir antiseptique du goménol par rapport à d'autres substances. M. Guéguen a démontré que la faible proportion de 0 gr. 30 de naphtol par litre suffit pour retarder de 24 heures les cultures de staphylocoques dorés. Une dose un peu plus forte 0 gr. 40 arrête définitivement tout développement.

« Or, dit M. Désesquelle (*Archives générales de médecine*), quand nous injectons dans un ganglion les doses de naphtol camphré que nous venons d'indiquer, nous sommes loin de nous trouver en présence d'une pareille quantité de liquide à stériliser. On objectera que l'action d'un antiseptique *in vitro* ne peut être comparée à l'action de ce même antisepti-

que introduit dans l'organisme. Dans le premier cas, la durée d'action de l'antiseptique est prolongée et la quantité de l'antiseptique en présence du microbe est invariable. Dans le second cas, au contraire, l'antiseptique étant absorbé et entraîné progressivement dans le torrent circulatoire, la durée d'action est limitée; et la quantité d'antiseptique en contact avec l'agent pathogène de plus en plus faible. D'accord mais si l'antiseptique ne parvient pas à détruire complètement le microbe, il peut atténuer considérablement sa virulence et la nature fait le reste pour le réduire à l'impuissance. La substance antiseptique ne donnerait-elle que ce résultat, qu'elle ne serait pas à dédaigner.»

A ce pouvoir antiseptique du naphthol nous devrions ajouter aussi celui du camphre qui doit même exalter le premier. Ainsi donc, l'efficacité thérapeutique du naphthol camphré, même employé à petites doses, est démontrée théoriquement et *a priori* par les expériences du laboratoire, mais elle est surtout prouvée par un grand nombre de faits cliniques que nous allons passer en revue.

ACTION SCLEROGENE

Cette action est une des vertus thérapeutiques des plus importantes du naphthol camphré. Cette action sclérogène due au naphthol a été démontrée par le Professeur Bouchard (*Thérapeutique des maladies infectieuses — Cours de Pathologie générale*, 87-88).

«Le naphthol pulvérulent introduit dans le sein des tissus exerce une action irritante, provoque la multiplication des éléments conjonctifs, bref un processus de sclérose. C'est là une propriété qui pourra être utilisée avantageusement dans quelques cas. Chez l'homme j'ai fait quelques essais d'injections de naphthol dans les ganglions et dans le cancer. Dans les ganglions tuberculeux les injections interstitielles que j'ai pratiquées ont eu l'avantage d'amener la

rétraction progressive de la coque fibreuse, d'éviter la supuration et même de provoquer la résolution des ganglions voisins non injectés. »

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1° Comme antiseptique dans les *pansements des plaies septiques et des plaies atones suppurantes* (Périer, Labbé, Pouillot, Courtin);

2° Son état liquide en fait un antiseptique précieux en lui permettant de pénétrer dans les trajets fistuleux et les anfractuosités des *plaies profondes* (Pouillot, Désesquelle);

3° Il a donné d'excellents résultats dans le traitement des furoncles (Fernet), des anthrax (Pouillot), des hygromas suppurés, des phlegmons diffus, des ulcères variqueux (Pouillot, Poirson), des abcès périnéphrétiques (Perrier, Reboul), des gangrènes gazeuses (Reboul), des otites suppurées moyennes et externes (Dumont), la diphtérie (Bouchard, Le Gendre, Chauffard, Fernet), dans les angines scarlatineuses (Comby), les ulcérations du col de l'utérus, les métrites, et surtout les métrites cervicales (Périer), dans les cystites infectieuses (Hôpital Necker), dans un grand nombre d'affections de la peau, impétigo du cuir chevelu d'origine pédiculaire (Lerède Dubreuilh, Beille), les prurites (Brocq, Mossé, Bonafos), l'acné (Isaac, Lassar), la gale, dans le traitement externe de la variole (Désesquelle), dans le traitement du lymphadénome en injections (Fernet), dans les pleurésies purulentes (Périer), pour la désinfection des instruments, la conservation des catguts et autres matériaux de pansement. Mais c'est surtout dans la *tuberculose* et ses diverses manifestations que le naphtol camphré a donné les résultats les plus remarquables. Il semble, en effet, que le naphtol camphré est doué de propriétés particulièrement microbicides; nous oserions dire spécifiques contre le bacille de Koch et ses produits pathogènes.

Ce fut Périer et son élève Reboul qui préconisèrent les premiers l'emploi de cet antiseptique dans le traitement des tuberculoses locales.

Dans sa thèse, sur le traitement de la tuberculose des os, des articulations et des synoviales tendineuses, Reboul met en parallèle les divers antiseptiques employés dans le traitement des tuberculoses locales, et donne la préférence au naphtol camphré qui agit comme antiseptique, à la fois local et général. Depuis, Fernet l'a employé avec succès dans le traitement des ulcérations tuberculeuses du bord de la langue, Gouguenheim, Nugon et Martg son élève dans celui des ulcérations pharyngo-laryngées, Moty dans celui du lupus, Courtin dans celui des gommescrofulo-tuberculeuses, Reboul, Moty, Courtin, Villeneuve, Nélaton, David, Gaudemard, Eloy, Delorme, Quénu, Berger, Félizet, Lucas-Championnière, Piéchaud, Blache, Schwartz, Beurnier, Berchon, Duhamel, Désesquelle, etc., etc., ont remarqué son action particulièrement efficace dans le traitement des adénites tuberculeuses dans lesquelles le naphtol camphré exerce à la fois son action antiseptique et sclérogène. Cette action du naphtol camphré sur les tuberculoses locales a été aussi largement mise à profit par Ménard et Calot (de Berck), Championnière, Hamas, etc. (voir Thèses de Mlle Bouet, de Dulac et de Lévy). Fernet a constaté de l'amélioration et à la suite d'injections quotidiennes de 0 gr. 04 de naphtol camphré fait dans le poumon tuberculeux à travers le premier ou deuxième espace intercostal chez plusieurs malades il y a eu diminution des crachats et atténuation des signes physiques. Désesquelle cite également un cas d'amélioration survenu par l'emploi du naphtol camphré en injections dans le tissu pulmonaire chez un tuberculeux (Thèse de

(1) M. Désesquelle m'a fait observer à ce propos qu'aujourd'hui il serait beaucoup plus réservé dans la dose du naphtol camphré qui ne devra excéder dans ce cas un ou deux cent. cubes étendus d'un corps inerte.

Mlle Bouet). Il s'agissait dans ce dernier cas d'un vieillard de 72 ans qui présentait au niveau du deuxième espace intercostal droit à côté du sternum un abcès froid qui communiquait avec une caverne pulmonaire par un trajet fistuleux d'une longueur de 10 centimètres environ. Pendant plusieurs jours de suite M. Désesquelle injecta 10 centim. cubes de naphtol camphré dans la plaie (1) par le trajet fistuleux et diminua peu à peu la dose du liquide injecté. Toute communication entre la poche de l'abcès et le poumon fut interrompue par du tissu cicatriciel au bout de deux mois environ. Il resta une petite fistule de 2 centimètres de longueur environ dans laquelle furent injectés tous les jours 2 centimètres cubes de naphtol camphré pendant deux mois jusqu'à l'époque où le malade, très amélioré, partit à la campagne (résumé de l'observation).

Enfin Berger, Rendu, Picquet, Orillard, Spillmann, Catrin, Ducazal traitèrent avec succès la péritonite tuberculeuse par le naphtol camphré.

CONTRE-INDICATIONS

En général le naphtol camphré est contre-indiqué dans les cas où les organes d'élimination tels que le rein et d'autres organes comme le foie dont l'action antitoxique a été mise en évidence par le Professeur Bouchard, fonctionnent mal par suite d'une lésion ou de toute autre cause pathogénique. Il faudra aussi surveiller l'emploi du naphtol camphré chez les sujets fortement déprimés ou chez les sujets dont la peau est susceptible d'érythème au contact de certaines substances telles que les phénols.

CHAPITRE VI

POSOLOGIE. — MODE D'EMPLOI

POSOLOGIE. — Il est une règle dont on a conseillé de ne jamais se départir dans l'emploi des substances antiseptiques, qu'il s'agisse de naphtol β camphré ou de toute autre substance.

Une substance antiseptique étant toxique, et toxique par là même qu'elle est antiseptique, il ne faut laisser au contact des tissus que la quantité de cette substance à la résorption de laquelle on souscrit d'avance sans courir le risque d'accident.

Or cette règle, inspirée par la plus élémentaire prudence, ne saurait être absolue et doit être complétée.

Dans l'emploi d'un antiseptique, il ne faut pas tenir compte seulement de la quantité, mais encore de la qualité de cet antiseptique.

Ainsi, comme l'a fait observer M. Désesquelle (Société de Thérapeutique, 11 janvier 1905), l'état liquide du naphtol β camphré joint à son faible degré de solubilité constitue précisément le danger de cette substance en l'exposant à pénétrer dans le torrent circulatoire à l'état de gouttelettes qui vont impressionner les centres nerveux et déterminer ainsi des accidents souvent graves, et quelquefois mortels.

Telle dose de naphtol β camphré, qui en pénétrant dans le torrent circulatoire dans la pratique des injections intraganglionnaires, par exemple, pourra donc produire rapidement des effets toxiques, sera sans danger si elle est étendue uniformément sur une plaie. Dans le premier cas, en effet,

la dose de substance tout entière et à l'état naturel, va sidérer les centres nerveux, son action est foudroyante en quelque sorte. Dans le second cas, au contraire, en supposant même que l'absorption soit rapide, le naphthol β camphré, réduit à l'état d'extrême division, se dissocie; chaque élément, naphthol et camphre, se dissout dans les liquides de l'organisme suivant son coefficient de solubilité, au fur et à mesure que ces substances sont entraînées dans le courant sanguin, leurs solutions sont de plus en plus diluées, de sorte que leur action sur le système nerveux central est très affaiblie et ne peut déterminer de symptômes toxiques.

Comme la toxicité la posologie du naphthol β camphré peut donc varier suivant le mode d'emploi mais elle peut subir aussi des variations dépendant de la nature des tissus normaux ou pathogènes de l'étendue de la surface d'absorption, de l'âge et de l'état particulier du malade.

Il est donc impossible de fixer une dose unique que l'on ne devra jamais dépasser qu'il s'agisse de l'usage interne ou de l'usage externe du médicament.

Au fur et à mesure que nous parlerons des modes d'emploi du naphthol camphré nous donnerons des indications sur les doses qui doivent être employées dans chaque cas particulier. Nous nous contenterons pour le moment de dire que ces doses doivent être bien inférieures aux équivalents toxiques de cette substance qui sont très variables suivant la partie d'entrée par laquelle elle a pénétré (voir chap. sur la toxicité du naphthol camphré).

MODE D'EMPLOI. — 1° *Pansement des plaies*. Qu'il s'agisse de plaies septiques ou aseptiques, de plaies profondes, anfractueuses, on emploiera le naphthol camphré à l'état pur, en simples badigeonnages à l'aide d'un tampon d'ouate imbibé du liquide.

Si la profondeur du tissu ou la lumière trop étroite des orifices ne permet pas ce badigeonnage on pourra en injecter

quelques cent. cubes à la condition de ménager une issue libre pour assurer l'écoulement du liquide et éviter son action toxique. Il faut absolument éviter d'injecter de fortes doses de naphtol camphré dans des cavités closes ou sur des surfaces cruentées où les vaisseaux sont largement ouverts.

Comme l'ont recommandé M. Désesquelle et d'autres auteurs, si ces petites doses ne sont pas maniables quand il s'agit de répandre la substance antiseptique dans une grande cavité et de répartir son action antiseptique sur toutes ses parois on peut, dans ce cas, étendre le naphtol camphré d'un liquide dans lequel il est soluble tel que l'acool, l'éther ou l'huile d'amandes douces stérilisée.

Si l'étendue de la cavité est trop considérable et exige une trop forte dose de substance pour réaliser une antisepsie convenable, il est préférable de rejeter l'emploi du naphtol camphré plutôt que de s'exposer à des accidents. Le mieux, quand cette pratique est possible, consiste à badigeonner simplement toutes les parois de la cavité avec un tampon d'ouate hydrophile imbibé du liquide antiseptique.

On peut aussi employer le naphtol camphré en applications sur des plaies septiques sous forme de compresses de gaze imbibées de quelques centimètres cubes de ce liquide en suivant les règles de posologie que nous venons de tracer.

2° Lorsqu'on emploiera le naphtol camphré en injections intra-ganglionnaires ou dans le traitement des abcès tuberculeux ou de la péritonite tuberculeuse ou en général lorsqu'on devra l'injecter dans une cavité lasse sans espoir de retour on devra prendre toutes les précautions trop connues pour être rappelées ici afin de ne pas s'exposer à pénétrer dans une veine. En outre, dit M. Désesquelle, on ne devra pas dépasser la dose journalière d'un cinquième de centimètre cube chez un adulte et d'un dixième de centimètre cube chez un enfant.

3° En applications locales sur la peau le naphtol camphré s'emploie en badigeonnages ou en frictions pur ou associé à

d'autres substances actives et inertes. La quantité à employer variera suivant l'étendue de la surface à recouvrir. Cependant on ne devra pas dépasser la dose journalière de 5 à 6 grammes.

4° Le naphtol camphré a été employé à l'hôpital Necker en instillations pour pratiquer l'antisepsie vésicale dans les cystites tuberculeuses ou purulentes à la dose de 4 à 5 gouttes tous les six à huit jours.

5° Le naphtol camphré peut être administré par la voie digestive à la condition de l'étendre d'un liquide inerte tel que l'huile d'amandes douces ou le lait dans lequel il peut être émulsionné afin d'atténuer son pouvoir irritant sur la muqueuse stomacale. Pour éviter des mécomptes on ne devra pas dépasser la dose d'un dixième de centimètre cube de substance active, administrée en une fois et ne pas dépasser la dose journalière d'un centimètre cube et toujours étendu d'un liquide inerte.

6° Par la voie intestinale, Pégurier administrait le naphtol camphré émulsionné en lavements dans le cas de tuberculose abdominale.

Le Gendre et Désesquelle l'ont employé en suppositoires avec du beurre de cacao chez des tuberculeux pulmonaires. Et dans ce cas il ne faudrait pas dépasser les doses que nous avons recommandées tout à l'heure pour les cavités closes, c'est-à-dire un cinquième de centimètre cube pour un adulte et un dixième de centimètre cube pour un enfant.

CHAPITRE XII

ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES ET FORMULES

PHARMACEUTIQUES

Le naphtol camphré peut s'associer à l'iode et à certains composés iodés: tels que l'iodoforme, l'aristol, l'iodol, etc., aux phénols et certains dérivés phénoliques: tels que le phénol ordinaire, le pyrogallol, l'acide salicylique, le salol, gaïacol, à l'hydrate de chloral, au menthol, au bleu de méthylène, au chlorhydrate de cocaïne et à certains sels d'alcaloïdes. Toutes ces substances sont solubles dans le naphtol camphré, en diverses proportions.

1° Iode 1 gramme.

Naphtol camphré 14 grammes.

f. s. a. solution.

Cette solution peut être employée à titre d'antiseptique dans les pansements des plaies infectieuses et tuberculeuses, traitement externe de l'anthrax, des furoncles, dans la variole, des métrites, etc.

2° Iodoforme 1 gramme.

Naphtol camphré 14 grammes.

f. s. a. solution.

Cette solution a été préconisée surtout par M. Désesquelle pour le traitement des tuberculoses locales.

NOTA. — Certains auteurs emploient également dans le même but des mélanges de naphtol camphré et d'éther iodoformé. (Pesme, Callot.)

3° Le Docteur Pesme et son interne à Berck, pour assurer

un contact permanent avec les tissus et une absorption lente du naphtol camphré, emploient la méthode suivante.

On fait fondre à feu nu et on laisse bouillir pendant une dizaine de minutes, de façon à stériliser complètement, trois parties de bougies stéariques du commerce; puis, avant refroidissement de la stéarine, on ajoute une partie de naphtol camphré en ayant soin d'agiter pour obtenir une dissolution tout à fait homogène. Le mélange ainsi préparé et qu'on peut employer immédiatement est solide à la température ordinaire; il fond à 40° environ; pour l'injecter dans les fistules et le verser à la surface des ulcères tuberculeux, il faut au préalable le liquéfier; on doit avoir soin de tiédir la seringue dont on se sert, pour empêcher le topique de se solidifier à l'intérieur; on injecte la quantité voulue de mélange et, sans cesser de comprimer l'orifice du trajet fistuleux, on retire l'embout de la seringue, on attend quelques instants pour laisser au liquide le temps de se figer et on peut alors appliquer le pansement sans crainte de voir le naphtol camphré s'écouler au dehors.

4° Le naphtol camphré pourrait être employé associé au gaïacol et au menthol pour le traitement externe d'un érysipèle comme le fait M^e. Désesquelle avec le gaïacol camphré.

5° Le naphtol camphré peut être employé associé au bleu de méthylène pour le traitement d'un certain nombre d'affections dans lesquelles ce dernier corps a reçu ses applications thérapeutiques: cystite, pyélite, ostéomyélite, tuberculoses locales, anthrax, ulcère variqueux, otites, métrites, angines, diphtéries.

6° Associé au chlorhydrate de cocaïne le naphtol camphré peut être employé dans le traitement des dents cariées.

CONCLUSIONS

Le naphtol camphré représente une combinaison moléculaire liquide, peu soluble dans l'eau qui possède les propriétés antiseptiques de chacun de ses composants naphtol et camphre que nous avons rapidement passé en revue, mais en même temps le naphtol camphré possède des propriétés toxiques très élevées qui ont été mises en évidence par les expériences de laboratoire faites par MM. Lè Gendre et Désesquelle et d'autres auteurs et de nombreux faits cliniques.

Mais si cette substance a donné lieu à des accidents dont quelques-uns ont été mortels, c'est que l'on avait méconnu les règles de sa posologie, en dépit des conseils des expérimentateurs qui avaient attiré l'attention sur ces propriétés toxiques et avaient recommandé de l'employer avec prudence, et c'est aussi parce qu'on avait commis des fautes de technique opératoire.

Dorénavant si l'on veut éviter de pareils accidents, il faudra employer le naphtol camphré par centigrammes et non par grammes comme on le faisait autrefois.

Même à ces petites doses de quelques centigrammes l'action antiseptique du naphtol camphré est très efficace : ainsi qu'en font foi les expériences de M. le Professeur Bouchard et de M. Guéguin sur le pouvoir antiseptique du naphtol et ainsi que le prouvent également un grand nombre d'observations cliniques, que l'on pourra recueillir dans la littérature médicale de ces dix-sept dernières années qui ont suivi la découverte du naphtol camphré.

On devra aussi pour éviter des accidents se souvenir que l'état liquide du naphtol camphré, joint à son faible degré

de solubilité, constitue précisément le danger de cette substance, en exposant à pénétrer dans le torrent circulatoire à l'état de gouttelettes qui vont impressionner les centres nerveux et déterminer ainsi des accidents plus ou moins graves. Il suffira pour y parer de prendre des précautions bien connues pour ne pas pénétrer dans un vaisseau sanguin.

Si l'on respecte les règles de posologie que nous avons tracées et les règles de technique opératoire qui ont été conseillées le naphthol camphré par le nombre considérable d'applications qu'il peut recevoir mérite de figurer au premier rang parmi les agents les plus puissants de la thérapeutique antiseptique.

Vu :
Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALEXANDER. — Injections sous-cutanées de camphre chez les tuberculeux. *Deuts. Med. Zeit.*, 1891.
- ALTHEN. — Bleu de méthylène. *Rev. des maladies des femmes*, 1894.
- AMAT. — Traitement des tuberculoses locales. *Bull. Gén. Thér.*, 1898.
- ARUCH. — Injections intrapulmonaires de solutions de naphtol. *Medicina vet. di Milano*, n° 4, 1889.
- ARLOING. — Action du chloral. *Th. de Lyon*, 1879.
- ARNOZAN. — Traité de thérapeutique.
- AUDOUCKET. — Phénols camphrés. *Bull. médical*, 1888.
- AULNAY (RICHARD D'). — *Bull. Thér.*, 1893 et *Revue Thér. méd.-chir.*, 1898.
- AYMONIER. — Différenciation des naphtols α et β . *Un phar.*, 1893.
- BÉHAL. — Chimie organique.
- BERCHON. — Traitement des adénites tuberculeuses du cou. *Paris*, 1893.
- BERGER. — Injections ganglionnaires de naphtol camphré. *Soc. chir.*, 1893.
- BERKHOLZ. — Empoisonnement par le camphre. *Petersburger med. Woch.*, 1898.
- BESNIER. — Traitement acné stomacale. *Rev. Gén. Cl. et Thér.*, 25 juin 1890.
- BLACHE. — Clinique et thérapeutique infantiles.
- BLAIZOT. — Traitement des tuberculoses chirurgicales par les injections médicamenteuses. *Th. de Paris*, 1890.
- BOCQUILLON-LIMOUSIN. — Formulaire des médicaments nouveaux.

- BONAFOS. — Emploi du naphthol camphré dans les prurits. *Th. de Montpellier*, 1891.
- BONAIN. — Liquide anesthésique de Bonain. *Soc. otologie, rhin., laryng.*, 1898-1899; *Journ. méd. et chir. prat.*, 1902.
- BOUET (Mlle). — Traitement des abcès tuberculeux de la coxo-tuberculose et du mal de Pott par les injections de naphthol camphré. *Th. de Paris*, 1894.
- BOUCHARD (CH.). — Naphthol β comme antiseptique. *Ac. des Sc.*, 1887.
- Thérapeutique des maladies infectieuses, 1889.
- BOURQUELOT. — Ferments solubles oxydants.
- BROCA. — Traitement des adénopathies tuberculeuses. *Congrès de chirurgie*, 1901.
- BRUELLE. — Les phénols camphrés. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1889.
- BRUN. — Traitement de la coxalgie. *Soc. chir.*, 1897.
- CALOT. — Sur la toxicité du naphthol camphré et les raisons qu'on a de s'en servir.
- Guérison de arthrites tuberculeuses sans interventions sanglantes. Congrès de la tuberculose, 1898; *Bull. Gén. Thér.*, 1898.
- *Société de chirurgie*, 5 juillet 1893.
- CATRIN. — Traitement de la péritonite tuberculeuse par les injections de naphthol camphré. *Soc. méd. des hôp.*, 3 mai 1895.
- CAZAL (DU). — Traitement de la péritonite tuberculeuse par les injections de naphthol camphré. *Soc. méd. des hôp.*, 14 mai 1897.
- CAZIN ET HALLION. — *Semaine Médicale*, 28 déc., 1904.
- CAZENEUVE. — Combinaisons moléculaires du camphre. *Journ. Ph. Chim.*, 1890.
- CELLIER. — Traitement de la péritonite tuberculeuse. *Th.*, 1895.
- CHAMPIONNIÈRE. — Traitement des adénites par le naphthol camphré. *Soc. chir.*, 1893.
- CHALEIX-VIVIE ET KÆLER. — *Rev. Gynéc., Obst. et Péd.*, Bordeaux, 1900.
- CHAUFFARD ET SIREDEY. — *Bull. médical*, n° 102, 1901.
- COLINEAUX. — Accidents par le naphthol camphré dans les tuberculoses chirurgicales. Bordeaux, 1902.
- COMBY. — Formulaire.
- COURTIN. — Traitement des adénites tuberculeuses par le naphthol β camphré. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mai 1891.

- Traitement du mal de Pott par les injections de naphtol camphré. *Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, juillet 1893.
- CRINON. — *Revue des médicaments nouveaux*.
- DAVID. — Traitement des tuberculoses ganglionnaires par l'emploi du naphtol camphré. *Th. de Paris*, 1890.
- DEBOVE ET GOURIN. — Formulaire thérapeutique.
- DENEFFE ET VAN WETTER. — Anesthésie produite par injections intra-veineuses de chloral.
- DENIGÉS. — Traité de chimie analytique. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, août 1898; 1899, p. 70; nov. 1900.
- DENUCÉ. — Le mal de Pott. Collect. Charcot-Debove.
- L'ESPINE ET PICOT. — Traité des maladies de l'enfance.
- DELPECH. — Formulaire magistral.
- DELORME. — Injections intra-ganglionnaires de naphtol camphré. *Soc. chir.*, 1893.
- DÉSESQUELLE. — Travaux sur le naphtol ϵ camphré, *Archives de pharm.*, nov. 1887 et sept. 1888. — *Mémorial thérapeutique*, 1889. — *Journ. de méd. et de chir. prat.*, fév. 1889. — *Répert. de pharm.*, 1889. — *Journal de pharm. et de chir.*, fév. 1890. — *Soc. de biologie*, fév. 1890. — *Soc. de Thér.*, 1895.
- Sur la toxicité du naphtol β camphré. *Soc. de méd. et de chir. prat.*, 3 nov. 1904.
- Sur les solutions d'iodoforme et leurs applications thérapeutiques. *Bull. méd.*, 1901 et *Bullet. des sciences pharmacologiques*.
- DÉSESQUELLE ET LEGENDRE. — De la toxicité du naphtol camphré. *Soc. de thérap.*, 8 juin 1898.
- DÉSESQUELLE. — Sur la toxicité du naphtol ϵ camphré, *Archives générales de médecine*, 10 janvier 1905.
- *Archives générales de médecine*. — A propos de la toxicité et de la posologie du naphtol camphré, *Soc. de thérapeutique*, 11 janvier 1905.
- DORVAULT. — Officine.
- DUBAR (D'ARMENTIÈRES). — Un cas d'empoisonnement par le camphre. *Concours médical*, 12 juil. 1890.
- DUBREUILH ET BEILLE. — Parasites de la peau.
- DU CASTEL ET CRITZMANN. — Sur le pouvoir antiseptique des naphtols. *Soc. de biologie*, 1888.

- DUFOUR. — Traitement des tumeurs blanches. *Th. de Montpellier*, 1899.
- DUJARDIN-BEAUMETZ ET YVON. — Formulaire magistral.
- DULAC. — Traitement des tumeurs blanches par les injections antiseptiques intra-articulaires. *Th. de Paris*, 1897.
- DUMONT. — Naphtol camphré dans l'otite moyenne. *Th. de Paris*, 1889.
- DUPOUY. — Ferments oxydants. *Th. de Bordeaux*, 1899.
- DUPLAY. — Action de l'acide phénique sur les animaux. *Ac. des Sc.*, 1891.
- EGASSE. — Le naphtol camphré. *Bull. gén. thérapeutique*, 1891.
- ELOY. — Le naphtol camphré contre les adénites tuberculeuses. *Rev. Clin. et Thér.*, 1891.
- FÉLIZET. — Injections de naphtol camphré dans les adénites. *Soc. de chir.*, 1893.
- FERNET. — Traitement des ulcérations tuberculeuses par le naphtol camphré. *Soc. de thér.*, 1889. — Traitement du lymphadénome par les injections de naphtol camphré. *Soc. méd.*, oct. 1898.
- GAUDEMARD. — Traitement des tuberculoses chirurgicales par le naphtol camphré. *Th. de Bordeaux*, 1893.
- GAUDIER. — *Gazette des hôpitaux*, mars 1901.
- GAUTIER. — Chimie biologique.
- GRANCHER, COMBY, MARFAN. — Traité des maladies de l'enfance.
- GUÉRIN. — Traitement de la gale par le naphtol, Paris, 1881.
- GUINARD. — Les intoxications par le naphtol camphré. *Soc. de chir.*, 11 mai 1904, 18 mai 1904 et 14 décembre 1904.
- GUIGNABERT. — Traitement de la péritonite tuberculeuse par les injections de naphtol camphré. *Th. de Paris*, 1894.
- GUÉGUEN. — Le Goménol. Pouvoir antiseptique.
- GOUGUENHEIM ET TISSIER. — Phthisie laryngée. Paris. 1889.
- GOUZY. — Contribution à l'étude du naphtol camphré. Toulouse, 1898.
- GUBLER. — Commentaires de thérapeutique.
- HALLER. — Contribution à l'étude des dérivés du camphre. *Th. Paris*, 1879.
- HENROT. — Camphre salicylé. *Union médicale Nord-Est*, 1879.
- HUCHARD ET FAURE-MILLER. — Congrès de la tuberculose, 1898.

- JOLYET ET PAUL BERT. — Recherches sur l'action physiologique de l'acide phénique. *Soc. biol.*, 1869.
- KOEHLER (DANIEL). — Thèse sur le bleu de méthylène. Bordeaux, 1901.
- KAPOSI. — Ueber ein neues Heilmittel Naphtol gegen Hautkrankheiten. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 1881.
- KAUFMANN. — Traité thérapeutique vétérinaire.
- KAZAN-BECH. — Traitement de la diphtérie par le bleu de méthylène.
- LAJOUX. — Camphre salicylé. *Union médicale Nord-Est*, 1879.
- Camphre salicylé et combinaisons analogues. *Union médicale*, 1880.
- LAJOUX ET GRANDVAL. — Médicaments chimiques organiques.
- LANDOUZY. — Tuberculose du premier âge. *Gaz. des Hôpitaux*, 1891.
- LANNELONGUE. — Injections intra-veineuses de chloral dans le tétanos traumatique. *Soc. chir.*, 14 oct. 1874.
- LASSAR. — Pâte au naphtol camphré. *Journ. des mal. ent. syph.*, sept. 1890.
- LASSERRE. — Traitement des adénites par les injections de naphtol. Paris, 1889.
- LE GENDRE. — *Soc. méd. des hôp.*, 13 mai 1892, 27 oct. 1893, 10 mai 1895.
- LE GENDRE ET DÉSEQUELLE. — Toxicité du naphtol camphré. *Bull. Gén. Thér.*, 1898.
- LEMAIRE. — Etude sur le naphtol camphré. Matière médicale, thérapeutique, pharmacologie et toxicologie. *Thèse de Bordeaux*, 1903.
- LEMAIRE (PAUL). — Les injections biiodurées dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1902. — Sérothérapie artificielle. *Gaz. Hebdomadaire des Sc. méd. de Bordeaux*, 1902.
- LESAGE (J.). — Posologie du naphtol 6 chez certains animaux. *Soc. cent. médecine vét.*, 1903.
- Sur la toxicité des naphtols. — Toxicité des naphtols α et 6 chez le chat. *Soc. de biologie*, 28 mai 1904.
- LÉVY. — Traitement des tuberculoses locales et de la coxalgie fistuleuse. *Th. de Paris*, 1895.
- LÉVIS. — *Medical News*, vol. LXXVIII.
- LIMOUSIN-BOCQUILLON. — *Rev. des nouveaux médicaments*.
- LUGEOL ET FIEUX. — *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1894.

- MANQUAT. — Traité de thérapeutique, matière médicale et pharmacologie.
- MAXIMOWITCH. — Pouvoir antiseptique et toxicité du naphthol. *Ac. Sc.*, 1888.
- MAHÉ. — Traitement de l'odontalgie. *Presse médicale*, 1903.
- MÉNARD. — Coxalgie tuberculeuse. Collect. Charcot-Debove.
- Traitement de la coxalgie et du mal de Pott par les injections de naphthol camphré. *Congrès chir. de Lyon*, 1894.
- Intoxication mortelle par le naphthol 6 camphré. *Soc. de chir.*, 1893. — Rapport de M. Kirmisson.
- MERCK. — *Annales*, Darmstad, 1902.
- MOORE. — Empoisonnement par un liniment camphré. *British med. Journ.*, septembre 1898.
- MOREAU. — Sur la relation entre le pouvoir rotatoire du camphre et le poids moléculaire de quelques dissolutions. *Thèse de Lyon*, 1893.
- MOTY. — Adénites cervicales et naphthol camphré. *Soc. chir.*, 1892.
- Traitement du lupus par le naphthol camphré. *Nord médical*, avril 1896.
- MOUSSOUS (A.). — Causes prédisposantes des convulsions. *Congrès de Toulouse*, 1902.
- NEISSER. — Die Hämoglobinurie erzeugende Wirkung der Naphthol. *Centralb. f. d. med. Wiss.*, 1881.
- NÉLATON. — Traitement des adénopathies scrofulo-tuberculeuses par les injections de naphthol camphré. *Soc. chir.*, avril 1891; mars 1892; juin 1893.
- NETTER. — Intoxication mortelle par le naphthol camphré. *Soc. méd. des hôp.*, 10 mai 1895.
- NICAISE. — Pansement au naphthol 6. *Rev. chir.*, septembre 1889.
- NOGUÉ. — Traité de posologie infantile.
- NUGON. — Etude du naphthol camphré et du menthol en laryngologie. *Thèse de Paris*, 1889.
- ORÉ. — Etudes cliniques sur l'anesthésie chirurgicale par les injections intra-veineuses de chloral, 1875.
- OSTERWALD. — Traitement de l'empoisonnement par la strychnine par les inhalations d'oxygène. *Rev. gén. Thér.*, 1900.
- PÉCHIN. — Traitement des tumeurs blanches, Paris, 1897.
- PÉRIER. — Naphthol camphré en chirurgie, *Soc. chir.*, mars 1889.

- PERRENOT. — Etude sur le chlorure de camphre. — *Thèse de Lyon*, 1886.
- PESME. — Mode d'emploi du naphtol 6 camphré. *Nouveaux remèdes*, 1901.
- PETIT. — De la tuberculose des ganglions du cou. Paris, 1897.
- PIÉCHAUD. — *Traité de chirurgie infantile*.
- POUCHET. — Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale.
- POUILLOT. — Emploi du naphtol camphré en chirurgie. *Thèse de Paris*, 1889.
- QUEMI. — Injections de naphtol camphré dans les adénites. *Soc. chir.*, 1893.
- REBOUL. — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose des os, des articulations et des synoviales tendineuses. De l'emploi des antiseptiques et en particulier du naphtol camphré. *Thèse de Paris*, 1889.
- Traitement des ulcères variqueux. *Marseille médical*, 1892.
- Adénopathies scrofulo-tuberculeuses traitées par les injections interstitielles de naphtol camphré. *Marseille méd.*, 1891.
- Tuberculose du testicule. *Bull. thérapeutique*, 1891.
- RENDU. — Sur l'emploi du naphtol camphré. *Soc. médicale*, novembre 1893; mars 1894; janvier 1897.
- Tuberculose péritonéale guérie par des injections intra-péritonéales de naphtol 6 camphré. *Clin. méd. de l'hôpital Necker*, 1893. *Soc. méd. des hôp.* 27 oct. 1893; 2 mars 1894; janvier 1897.
- RISPAL. — Naphtol camphré en injection intra-péritonéale. *Soc. méd. de Toulouse*, 1898.
- SCHILLING. — Les injections sous-cutanées camphrées. *Münchener medicin Wochenschrift* n° 38, 1895.
- SCHWARTZ. — Emploi du naphtol camphré dans les tuberculoses locales. *Rev. de Clin. et Thér.*, 1889.
- Sur la recherche du chloral et du chloroforme. *Journ. Chim. et Pharm.*, 1888.
- SÉE (Germain). — Les chlorals. *Médecine moderne*, 1890.
- SEYDA. — Recherche du chloroforme en toxicologie. *Ann. de chimie*, 1897.
- SIGALAS. — Actions moléculaires.

- SIMON-ROBERT. — A propos d'accidents consécutifs à des injections de naphthol camphré. *Soc. de therap.*, 11 janvier 1905.
- SIREDEY. — Bleu de méthylène et ulcérations tuberculeuses. *Semaine méd.*, n° 47, 1901.
- SOSIAS. — Le naphthol β dans le traitement de la gale. *Ann. derm. et syph.*, mai 1885.
- SOMBRET. — *Thèse de Paris*, 1883.
- SOULEZ (de Romorantin). — Le phénol camphré. *Bull. Thér.*, 1878.
- SOULIER. — *Traité de thérapeutique*.
- SPILLMANN. — Injections de naphthol camphré dans la péritonite tuberculeuse. *Rev. méd. de l'Est*, n° 21, 1894.
- STERN. — Intoxication par le naphthol. *Nouveaux remèdes*, 1900 d'après *Thérap. Monatsch.*, 1900.
- SPURGIN. — Le camphre offre-t-il des dangers? *British. med. Journ.*, juillet 1898.
- VAILLANT. — Injections hypodermiques d'huile camphrée. *Thèse de Paris*, 1899.
- VAN LANGENDOUCK. — *Soc. médic. chir. du Brabant*, 1902.
- VIAULT ET JOLYET. — *Traité de physiologie humaine*.
- VIBERT. — *Toxicologie clinique et médico-légale*.
- VILLEMIN. — Action des antiseptiques sur le bacille tuberculeux.
- VINCENT. — Sur un procédé de différenciation des deux naphthols. *Soc. de Pharm. de la Côte-d'Or*, 1901.
- VULPIAN. — Etudes de pathologie expérimentale sur l'action des substances toxiques et médicamenteuses, 1876.
- WEILL. — *Médecine infantile*.
- WURTZ. — Chimie biologique. *Diet. de chimie*.

TABLE

Avant-propos	5
Préparation. — Historique. — Propriétés physiques et chimiques	7
Chimie biologique. — Propriétés physiologiques.....	10
Toxicité du naphtol β camphré.....	18
Observations (Cas d'intoxication mortelle)	35
— (Suivies d'accidents non mortels. Résumées).....	41
Traitement de l'intoxication par le naphtol camphré	50
Applications thérapeutiques du naphtol camphré.....	53
Posologie. — Mode d'emploi.....	59
Associations médicamenteuses et formules pharmaceutiques.....	63
Conclusions	65
Index bibliographique.....	67

Imp. MONTIER, 39-41, rue de Bretagne.
